

JOÃO FILIPE DE OLIVEIRA

**ANÁLISE PRELIMINAR DO ENSAIO CLÍNICO N-DE-1 DE
ACUPUNTURA EM PACIENTES COM MIGRÂNEA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

JOÃO FILIPE DE OLIVEIRA

**ANÁLISE PRELIMINAR DO ENSAIO CLÍNICO N-DE-1 DE
ACUPUNTURA EM PACIENTES COM MIGRÂNEA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Professor Orientador: Prof. Dr. Li Shih Min

Co-orientador: Dr. Luiz Paulo de Queiroz

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

Aos meus pais, Edgar e Simone, ao meu irmão, Pedro Jonas, e à minha namorada, Fernanda Cristina, por sempre acreditarem no meu potencial, pela paciência e apoio nos momentos difíceis, e por me mostrarem o valor da dedicação e do amor ao trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por ter me proporcionado a vida e estar sempre iluminando meu caminho com muita saúde, paz, amor e sabedoria.

Ao meu professor e orientador, Dr. Li Shih Min, o qual tenho a honra de considerar meu mentor, pela disponibilidade e interesse à realização deste trabalho. Por ter contribuído significativamente em minha formação acadêmica, ensinando a medicina como arte e ciência e não apenas como profissão.

Ao co-orientador, Dr. Luiz Paulo de Queiroz, por ter acreditado no trabalho, pela aprendizagem e importante colaboração na realização deste.

Aos residentes de Neurologia, Dr. Charlyston Schmitt, Dra. Elder Yanaze Oda e Dra. Maria Alice Horta Bicalho, por terem colaborado decisivamente no recrutamento dos pacientes.

Ao residente de Acupuntura, Dr. João Eduardo Marten Teixeira, por ter colaborado significativamente com o estudo, através da realização das sessões de acupuntura.

Ao Professor Dr. Ricardo Horta Gonçalves, pelos ensinamentos na especialidade de acupuntura e pela valiosa colaboração através da realização de sessões de acupuntura dos pacientes do presente estudo.

Ao professor de estatística, José Francisco Danilo de Guadalupe Correa Fletes, por ter me orientado na elaboração da análise estatística e, conseqüentemente, possibilitado vivenciar a importância desta e despertado meu interesse nesta ciência.

À doutoranda em Engenharia Civil, Lillian Diesel, pela iniciativa de auxiliar no estudo.

Aos meus colegas de sala e da medicina, que de uma forma ou de outra me auxiliaram na realização deste trabalho.

As pessoas que aceitaram participar deste estudo, sem as quais este trabalho não seria possível.

RESUMO

Introdução: Acupuntura pode ser utilizada para prevenir migrânea, uma das cefaléias recorrentes mais comuns da prática clínica. Considerando ensaios clínicos com acupuntura, um ensaio clínico controlado sem placebo N-de-1 é mais adequado que um ensaio clínico controlado randomizado, pois aquele suporta melhor os aspectos multi-fatoriais da intervenção com acupuntura.

Objetivos: Avaliar os efeitos da acupuntura em pacientes com migrânea, na alodínia, e avaliar a aplicabilidade dos ensaios clínicos N-de-1 de acupuntura.

Materiais e Métodos: Após três meses de recrutamento dos pacientes no ambulatório dos residentes de neurologia do Hospital Universitário, três pacientes foram selecionados de 679.

Um deles foi aleatorizado ao braço controle e os outros dois ao braço N-de-1, dos quais um tinha alodínia. Após a linha de base, os pacientes deste foram submetidos a três ciclos de tratamento seguido por observação, num total de 28 semanas.

Através dum escore clínico, a migrânea foi avaliada pela sua frequência de crises, intensidade, incapacidade e uso de medicamentos. Alodínia e efeitos adversos também foram avaliados.

A paciente com alodínia foi excluída por vieses de confusão. O paciente controle, após a observação, foi alocado ao braço N-de-1.

Resultados: O paciente controle demonstrou uma tendência linear uniforme no gráfico da série temporal do escore clínico. Os pacientes do braço N-de-1 estão apresentando uma tendência linear decrescente. Foi relatado um episódio de equimose no local da punção.

Conclusões: Acupuntura está melhorando a migrânea com efeitos adversos mínimos. A alodínia não foi avaliada. O ensaio clínico N-de-1 embora efetivo deveria ter sua duração mais curta.

Palavras-chave: Acupuntura. Migrânea. N-de-1. Alodínia.

ABSTRACT

Background: Acupuncture may be used to prevent migraine, one of the most usual recurrent headache disorders observed in clinical practice. Considering acupuncture trials, a N-of-1, controlled without placebo trial is more adequate than the Randomized Controlled Trial, because it supports better the multi-factorial aspects of the acupuncture intervention.

Objectives: Evaluate the acupuncture effects in migraine patients, on allodynia, and evaluate the feasibility of the N-of-1 acupuncture trials.

Materials and Methods: After three month of patients' accrual at the residents' neurology outpatient service of the University Hospital, three patients were selected from 679. One was randomized into a control arm and two into a N-of-1 acupuncture trial arm, which one had allodynia. After the base line, the N-of-1 arm patients were submitted to 3 cycles of treatment followed observation, resulting in a 28 weeks trial. During the trial, the allodynia patient was excluded by confounding bias. The control arm patient, after the observation, was located to the N-of-1 arm. By a clinical score, the migraine was evaluated by its attacks' frequency, intensity, disability and medication use. Allodynia and side effects were also checked during the trial.

Results: The control patient remained with a steady horizontal linear trend in the clinical score per weeks graphic. The N-of-1 patients are presenting a decreasing linear trend.

One episode of ecchymosis was reported as complication.

Conclusions: Acupuncture improves the clinical status of migraine patients with minimum adverse effects. Allodynia was not evaluated. N-of-1 trial is effective, however should be shorter for the proposed trial period.

Key words: Acupuncture. Migraine. N-of-1. Allodynia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição dos indivíduos com cefaléia nos últimos três meses, segundo o grau de incapacidade	4
Figura 2 – Desenho do estudo descrevendo os dois grandes grupos aos quais os paciente serão aleatorizados grau de incapacidade	19
Figura 3 – Fluxograma preliminar dos pacientes	24
Figura 4 – Gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 01	25
Figura 5 – Gráfico da série temporal parcial do escore clínico do paciente N° 02	26
Figura 6 – Gráfico de análise comparativa da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 02	27
Figura 7 – Gráfico da série temporal parcial do escore clínico do paciente N° 03	28
Figura 8 – Gráfico de análise comparativa da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 03	29
Figura 9 – Gráfico da série temporal parcial do escore clínico do paciente N° 04	31
Figura 10 – Gráfico de análise comparativa da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 04	32
Figura 11 – Gráfico do primeiro ciclo da série temporal do escore clínico do paciente N° 02	33
Figura 12 – Gráfico do primeiro ciclo da série temporal do escore clínico do paciente N° 03	34
Quadro 1 - Critérios diagnósticos de migrânea sem aura	2
Quadro 2 - Critérios diagnósticos de migrânea sem aura	3
Quadro 3 - Equação do escore clínico e os fatores constituintes da fórmula	21
Tabela 1 - Dados de apresentação dos pacientes	18
Tabela 2 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 02 – Figura 5	27
Tabela 3 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 03 – Figura 7	29
Tabela 4 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 04 – Figura 9	31

LISTA DE ANEXO E APÊNDICES

ANEXO 1 - PARECER CEP SH UFSC 069/2007	51
APÊNDICE 1 - MODELO DE QUESTIONÁRIO DE SELEÇÃO	53
APÊNDICE 2 - MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	56
APÊNDICE 3 - MODELO DE QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO	59
APÊNDICE 4 - MODELO DE FICHA DE ACOMPANHAMENTO TELEFÔNICO	60
APÊNDICE 5 - MODELO DE TABELA DE DADOS DO PACIENTE	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocortitrópico
CAGE	Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener
HU	Hospital Universitário
LB1	Semana 1 da linha de base
LB2	Semana 2 da linha de base
LB3	Semana 3 da linha de base
LB4	Semana 4 da linha de base
LCR	Líquido Cefalo-Raquidiano
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
Nº	Número
NA	Noraderanlina
OMS	Organização Mundial da Saúde
r^2	Coefficiente de Determinação ou Explicação
SF-36	Questionário de Qualidade de Vida SF-36
SNC	Sistema Nervoso Central
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
5-HT	Hidroxitriptamina (Serotonina)
O (1, 2, 3...)	Semana (1, 2, 3...) de Observação
T (1, 2, 3...)	Semana (1, 2, 3...) de Tratamento

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
LISTA DE TABELAS	vii
SUMÁRIO	viii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1 Da Cefaléia como Sintoma à Migrânea como Entidade Clínica	2
2.2 O Tratamento da Migrânea Através de uma Prática Milenar	4
2.3 Acupuntura e Medicina Baseada em Evidências	6
2.4 A Importância do Ensaio N-de-1	10
3 OBJETIVOS	13
3.1 Objetivos Gerais	13
3.2 Objetivos Específicos	13
4 MATERIAIS E MÉTODOS	14
4.1 Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos	14
4.2 Seleção dos Pacientes	14
4.2.1 Definição de migrânea para o estudo	14
4.3 Aleatorização	16
4.4 Dados de Apresentação dos Pacientes	17
4.5 Intervenção	19
4.6 Medidas de Controle	20
4.7 Cegamento	22
4.8 Análise dos Dados	22

5 RESULTADOS	25
5.1 Paciente Nº 01 – Braço Controle (Nº 04 no N-de-1)	25
5.2 Paciente Nº 02 – Braço N-de-1	26
5.3 Paciente Nº 03 – Braço N-de-1	28
5.4 Paciente Nº 04 – Braço N-de-1	30
5.5 Aplicabilidade da Metodologia N-de-1	33
6 DISCUSSÃO	35
6.1 Paciente Nº 01 – Braço Controle	35
6.2 Paciente Nº 02 – Braço N-de-1	36
6.3 Paciente Nº 03 – Braço N-de-1	37
6.4 Paciente Nº 04 – Braço N-de-1	38
6.5 Aplicabilidade da Metodologia N-de-1	39
6.6 Corroborando os Achados do Estudo	40
6.7 Limitações do Estudo	41
6.8 Questões não Respondidas	42
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
NORMAS ADOTADAS	49
ANEXO	50
APÊNDICES	52

1 INTRODUÇÃO

Cefaléia é vista como um sintoma que acarreta grandes repercussões no cotidiano das pessoas, influenciando profundamente na qualidade de vida. Uma das principais enfermidades causadoras de cefaléias primárias é a migrânea, a qual, na população de Florianópolis, apresenta uma prevalência importante, a ponto de estimular a busca de tratamentos cada vez mais efetivos para sua resolução e, em muitos casos, o simples alívio do sintoma.

A acupuntura pode ser usada para prevenir ataques de migrânea, sendo que a cada semana, 10% dos clínicos gerais da Inglaterra ou referem os pacientes à acupuntura ou as praticam eles mesmos.

Uma das peculiaridades da migrânea é que eventualmente esta pode tornar-se refratária aos tratamentos habituais. Neste sentido, o ensaio N-de-1 pode ser uma ferramenta metodológica interessante para avaliação do quadro do paciente, pois ele pode envolver cenários clínicos difíceis de resolver, como em casos de tratamento de condições raras ou enfermidades convencionalmente resistentes, que não se enquadram no perfil de um ensaio controlado randomizado duplocego habitual. Além disso, é o que obtém as mais fortes evidências de decisões de tratamento para pacientes individuais.

Portanto optou-se pela realização de um ensaio N-de-1 pela carência de dados publicados sobre a intersecção destes dois temas - acupuntura e N-de-1.

A partir da análise descritiva exploratória de gráficos representando o desfecho clínico de cada paciente, houve a intenção de descrever o efeito global da acupuntura, apoiado em vários trabalhos científicos¹⁻³ e até pela OMS,⁴ seu efeito sobre a alodínia em pacientes migranosos, relatar efeitos adversos da acupuntura e por fim avaliar a aplicabilidade do ensaio clínico N-de-1 de acupuntura.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Da Cefaléia como Sintoma à Migrânea como Entidade Clínica

A cefaléia é em geral um sintoma episódico e benigno, mas ocasionalmente pode ser uma manifestação de doença grave.⁵

Ela pode ser dividida quanto à sua etiologia; genericamente intitulada de cefaléia primária quando não houver uma causa anatômica evidente, e pode ser intitulada de cefaléia secundária quando se encontra um fator causal.⁶ Esta divisão é melhor definida pela *Sociedade Internacional de Cefaléia* conforme apresenta-se na segunda edição da *Classificação Internacional de Cefaléias*.⁷

Os tipos de cefaléia mais comumente observados na prática médica são a migrânea e a cefaléia do tipo tensional.⁸

Dentre as cefaléias primárias, a migrânea é um distúrbio incapacitante comum, com altas prevalências e altos impactos sócio-econômicos em estudos epidemiológicos.⁷

A migrânea pode ser dividida em dois principais subtipos: a migrânea sem aura, a qual é uma síndrome clínica caracterizada por cefaléia com características específicas e sintomas associados; e migrânea com aura, que é primariamente caracterizada por sintomas neurológicos focais que normalmente precedem ou algumas vezes acompanham a cefaléia.⁷

No Quadro 1 estão listados os critérios diagnósticos de migrânea sem aura.⁷

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de migrânea sem aura

A.	Pelo menos cinco (5) crises preenchendo os critérios de B a D
B.	Cefaléia durando de quatro (4) a setenta e duas (72)hrs (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)
C.	A cefaléia preenche ao menos duas das seguintes características: 1. localização unilateral 2. caráter pulsátil 3. intensidade moderada ou forte 4. exacerbando por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas rotineiras (por exemplo: caminhar ou subir escadas)
D.	Durante a cefaléia, pelo menos um dos seguintes: 1. náusea e/ou vômito 2. fotofobia e fonofobia
E.	Não atribuída a outro transtorno

Já no Quadro 2 estão listados os critérios diagnósticos de migrânea com aura.⁷

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de migrânea com aura

A.	Pelo menos duas (2) crises preenchendo o critério B
B.	Aura de migrânea preenchendoos critérios B a C para uma das subformas 1.2.1 a 1.2.6
C.	Não atribuída a outro transtorno

O distrito sede do Município de Florianópolis, Santa Catarina, apresentou uma prevalência de cefaléia ao longo da vida de 94,6%, e de 80,8% no último ano, sendo significativamente mais prevalente nas mulheres, em todos os períodos e em todas as faixas etárias, exceto dos cinquenta e cinco (55) aos sessenta e quatro (64) anos.⁹

Já a prevalência da migrânea encontrou-se com 22,1% no último ano e de 20,2% nos últimos três (3) meses, mantendo-se a maior prevalência nas mulheres que nos homens, sendo que neste caso, a proporção era de 2:1, e que a migrânea tinha um pico de prevalência entre as mulheres dos trinta e cinco (35) aos sessenta e quatro (64) anos.⁹

Nesta população, a proporção de indivíduos com cefaléia no último ano que procuraram ajuda pela dor de cabeça foi de 49,8%, sendo que a proporção que consultou um médico foi de 48,8% e a de que tomou medicamentos foi de 82,8%. Vale ressaltar que dos que procuraram ajuda, 63% realizaram exames complementares.⁹

A OMS qualificou a migrânea com a posição dezenove (19) no ranking de todas as doenças do mundo causando incapacidade.¹⁰

Da mesma forma, a Figura 1 a seguir pode qualificar os graus de incapacidade e prevalência de cada um, da população estudada do distrito sede do Município de Florianópolis no ano de 2001:

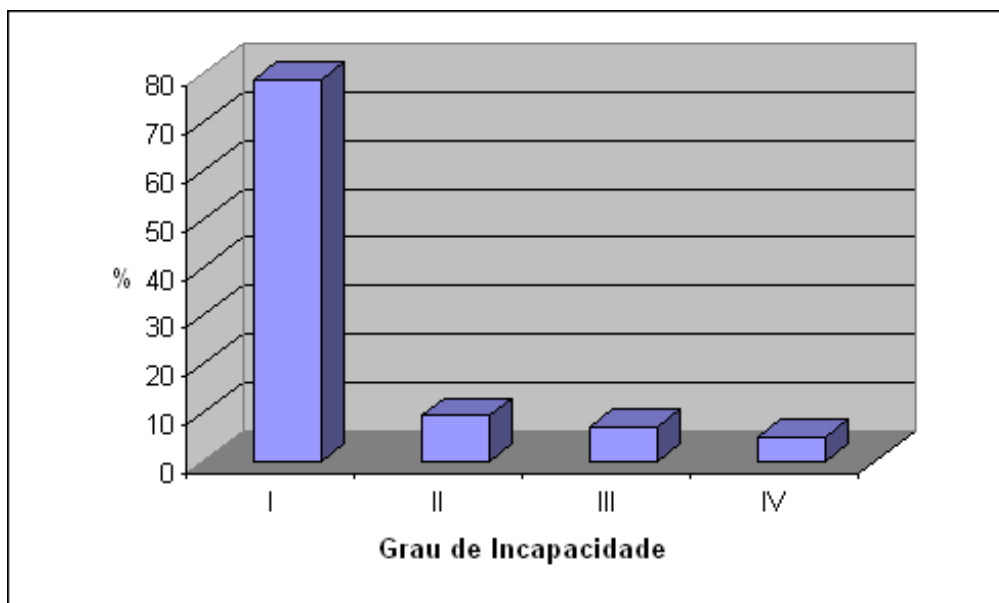


Figura 1 - Distribuição dos indivíduos com cefaléia nos últimos três (3) meses, segundo o grau de incapacidade. Incapacidade: Grau I = nenhuma ou pouca; II = leve; III = moderada; IV = intensa.⁹

Vale ressaltar que os indivíduos situados no Grupo da Enxaqueca, nesta população, referiram uma incapacidade significativamente maior que os indivíduos do Grupo Tensional.⁹

2.2 O Tratamento da Migrânea Através de uma Prática Milenar

A partir destas informações verifica-se a importância do adequado manejo de pacientes acometidos, portanto sempre enfatizando evitar qualquer fator precipitante, e conduzir um tratamento farmacológico profilático e sintomático se necessário. Uma das indicações de tratamento farmacológico profilático seria uma frequência de ataques de migrânea maior que duas (2) a três (3) vezes por mês.¹¹

Dentre as opções medicamentosas há os agentes beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio, como outros mais, todos tendo demonstrado reduzir a frequência dos ataques de migrânea, porém o sucesso do tratamento é geralmente modesto e a tolerabilidade quase sempre sub-ótima,¹ além de muitos pacientes continuarem a apresentar estresse e incômodo social.²

A acupuntura pode ser usada para prevenir ataques de migrânea¹, sendo que a cada semana, 10% dos clínicos gerais da Inglaterra ou referem os pacientes à acupuntura ou as praticam eles mesmos.²

A palavra acupuntura apresenta uma origem latina significando etimologicamente “acum” (agulha) e “punctum” (punção). Ela faz parte da MTC assim denominada por diferir da medicina do Ocidente em vários aspectos. O diagnóstico e o tratamento empregados baseiam-se em várias teorias, tais como a dos Oito Princípios (Yin/Yang, Superficial/Profundo, Frio/Calor, Deficiência/Excesso) e Teoria dos Cinco Elementos, dos Meridianos, dos Sistemas Internos (Zang-Fu), sendo que as mais utilizadas são a Teoria do Yin/Yang e dos Meridianos.¹²

Historicamente, todas as teorias e suas práticas são baseadas em acúmulo de experiências clínicas dos mestres antigos e datam de muitos milênios, porém seus registros sobre sua história aparecem a partir de 900 a.C., aproximadamente.¹²

Esta terapia teve sua entrada na Europa somente no século 16, sendo a França o primeiro país a usá-la.¹² Entretanto, sua prática encontrou grande resistência por parte dos médicos ocidentais, haja vista uma carência de estudos na língua inglesa, uma vez que a maioria das publicações era em chinês ou japonês, além das diferenças existentes nos costumes da medicina ocidental e oriental.¹³

A acupuntura apresentou uma disseminação mundial como um método complementar no tratamento da dor induzindo a um crescimento na produção de estudos sobre seus efeitos fisiológicos envolvidos na analgesia.¹³

A base do tratamento da acupuntura deve-se principalmente à aplicação de estímulo em pontos específicos que se localizam na área de grande concentração de terminação nervosa ou ao redor de ramos nervosos.¹²

Pai et al.¹⁴ compilam os resultados de vários estudos relatando que o sistema inibitório opióide participa da analgesia por acupuntura via péptides opióides endógenos liberados em diferentes níveis do SNC. Deste modo podem-se descrever as seguintes vias:

- medular: encefalina e dinorfina-A, bloqueando a salva de impulsos aferentes nociceptivos;
- mesencefálico: encefalinas e beta-endorfinas; após ativação primária de neurônios opioidérgicos e, secundariamente, após liberação por 5-HT e NA; monoaminas localizadas em neurônios dos núcleos da rafe e loco cerúleo, respectivamente entre outros;

- hipotálamo-hipófise: beta-endorfinas (co-liberada com ACTH), presentes no LCR e circulação sistêmica, produzindo analgesia.

Além dos efeitos analgésicos supracitados, a acupuntura apresenta uma ampla diversidade de efeitos: relaxante muscular, sedativo/hipnótico, anti-emético, ansiolítico, antidepressivo (leve), anti-secretor (de ácido clorídrico), anti-adição, anti-inflamatório, indutor de imunidade, facilitador na reabilitação após acidente vascular cerebral e estimulante da reparação e cicatrização tecidual.¹²

Ainda, como grande benefício adicional ressalta-se a diminuição do consumo de medicamentos necessários para o controle do distúrbio funcional do paciente.¹²

Desta forma, a acupuntura é uma especialidade ímpar no tratamento de muitas enfermidades e conforme o relatório da OMS de 2002, a acupuntura tem efetividade comprovada para o tratamento da cefaléia, através de estudos controlados.¹⁵

2.3 Acupuntura e Medicina Baseada em Evidências

Vickers et al.,² em 2004, realizaram um ensaio controlado aleatorizado na Inglaterra e País de Gales onde foram agrupados quatrocentos e um (401) pacientes com cefaléia crônica, predominantemente migrânea. O objetivo do trabalho era determinar os efeitos de uma política de uso de acupuntura na cefaléia, os efeitos no estado de saúde, nos dias de ausência ao trabalho e no uso de recursos em pacientes com cefaléia crônica, comparando então, a um grupo controle sujeito a uma política de evitar a acupuntura. Deste modo os pacientes foram aleatoriamente alocados a receber o tratamento com até doze (12) sessões de acupuntura por três (3) meses ou alocados a um grupo controle cuja intervenção era oferecer o manejo habitual para tratamento de cefaléia. Neste estudo os pacientes completaram um diário de cefaléia e uso de medicações por quatro (4) semanas na linha de base e após três (3) meses do início do estudo e um ano após a aleatorização. Ainda foi utilizado o questionário de estado de saúde SF-36 que foi completado na linha de base, 3 meses e um ano após a randomização. Além disso, a cada três (3) meses os pacientes completavam questionários adicionais que monitorizavam o uso de tratamentos a cefaléia, dias de ausência ao trabalho ou outra atividade habitual.

Concluiu-se com este estudo,² que o escore de cefaléia no décimo segundo mês pós randomização teve uma redução de 34% a partir da linha de base no grupo tratado com

acupuntura e de 16% no grupo controle, sendo, portanto, menor o escore no grupo tratado com acupuntura. Além disso, o grupo tratado com acupuntura teve redução de vinte e dois (22) dias de cefaléia por ano, quando comparado com o grupo controle. Ainda, a informação obtida do questionário SF-36 favoreceu a acupuntura, apesar das diferenças só terem alcançado significância para o funcionamento físico, energia e alteração na saúde. Por fim, comparado ao grupo controle, o grupo tratado com acupuntura usou 15% menos medicação, fez 25% menos visitas ao clínico geral, e teve menos 15% de dias de ausência ao trabalho.

Em 2005, Linde et al.¹ realizaram um ensaio controlado com placebo, *sham*^a, aleatorizado, realizado na Alemanha e envolvendo trezentos e dois (302) pacientes com migrânea baseado nos critérios Sociedade Internacional de Cefaléia. Este trabalho objetivou investigar a efetividade da acupuntura comparada com acupuntura *sham* e com pacientes na lista de espera. A acupuntura e a *sham* acupuntura foram administradas por clínicos especializados e consistiram de doze (12) sessões por paciente em oito (8) semanas. Durante o estudo os pacientes completaram diários de cefaléia de quatro (4) semanas antes da randomização a doze (12) semanas após e das semanas vinte e um (21) a vinte e quatro (24) após a randomização. Deste modo foi avaliado a diferença nos dias de cefaléia de intensidade moderada a severa entre as quatro (4) semanas antes e das semanas nove (9) a doze (12) após a randomização.

Avaliando a média do número de dias de cefaléia de moderada a grave, deste estudo,¹ revelou uma redução de 2,2 dias de uma linha de base de 5,2 dias no grupo tratado com acupuntura, uma redução de 2,2 dias de uma linha de base de 5,0 dias no grupo tratado com acupuntura *sham* e uma redução de 0,8 dias de uma linha de base de 5,4 dias no grupo da lista de espera. Além do mais, nenhuma diferença foi detectada entre acupuntura e a acupuntura *sham*, havendo somente entre o grupo tratado com acupuntura e o grupo da lista de espera. Conjuntamente, a proporção de respondedores (redução nos dias de cefaléia por no mínimo 50%) foi de 51% no grupo tratado com acupuntura, 53% no grupo tratado com acupuntura *sham* e de 15% no grupo da lista de espera.

Já Alecrim-Andrade et al.,¹⁶ em 2006, realizaram um ensaio controlado-placebo (*sham*), randomizado, constituído de dois (2) grupos: um tratado com acupuntura e outro com *sham* acupuntura. Este estudo foi realizado no Brasil e envolveu vinte e oito (28) pacientes com migrânea e o seu propósito era de avaliar a eficácia da acupuntura semi-padronizada na profilaxia da enxaqueca e compará-la com a *sham* acupuntura. Os pacientes foram alocados

^aTécnica de acupuntura inapropriada para a condição sendo tratada, levando em consideração os preceitos da MTC.¹⁵

aleatoriamente em um grupo que foi tratado com acupuntura e outro com *sham* acupuntura com 16 sessões em doze (12) semanas. Neste estudo os pacientes tiveram que preencher um diário de cefaléia desde o período da linha de base até vinte e quatro (24) semanas após a última sessão de acupuntura.

O resultado do estudo¹⁶ evidenciou reduções similares em todas as medidas de evolução: porcentagem de pacientes com reduções maior ou igual a 40% e 50% na frequência dos ataques, além de reduções na frequência dos ataques, dias de migrânea, taxa de uso de medicação de resgate, taxa média da severidade da migrânea e outros parâmetros comparados à linha de base.

De acordo com Vickers et al.,² os efeitos em seu estudo podem ter ocorrido no grupo com acupuntura não pela ação fisiológica do agulhamento, mas sim de um efeito placebo. Esta hipótese se fortalece nos trabalhos de Linde et al.,¹ em 2005, e Alecrim-Andrade et al.,¹⁶ em 2006, os quais definem que os efeitos da acupuntura e *sham* acupuntura possam estar relacionados a um efeito placebo e não da ação fisiológica do agulhamento em si. Além disso, há relatos de estudos que argumentam que procedimentos médicos obtêm melhores resultados que medicações orais.¹⁷⁻¹⁸

Linde et al.¹ ao terminar o estudo concluíram que os efeitos da acupuntura e *sham* acupuntura possam ser devido a efeitos fisiológicos não específicos do agulhamento, de um efeito placebo poderoso, ou uma combinação de ambos, sendo que esta última hipótese se assemelha muito à hipótese presumida por Alecrim-Andrade et al.,¹⁶ em 2006.

Ainda, a taxa de resposta alcançada no estudo de Linde et al.¹ é comparável com a observada durante tratamento com medicações provadas a serem efetivas na profilaxia da migrânea, diferentemente de taxas de resposta de placebo que tipicamente assemelham-se a 30%.^{17, 19}

Este resultado foi alcançado mesmo com o estudo conduzido a minimizar os efeitos fisiológicos potenciais gerados pelo agulhamento superficial em pontos distantes dos segmentos de pontos de tratamento “verdadeiros” e por usar menor quantidade de agulhas que no grupo de tratamento com acupuntura. Portanto, não se podem excluir os efeitos fisiológicos não específicos do agulhamento em si, que podem incluir alterações locais na função imune e da circulação, tanto quanto respostas neurofisiológicas e neuroquímicas.¹

Linde e Dincer,²⁰ em 2003, realizaram uma revisão de intervenções *sham* em ensaios clínicos randomizados em acupuntura. Sua análise demonstrou que as intervenções *sham* sendo utilizadas variam consideravelmente, o que pode afetar a evolução do estudo. Desta forma estão surgindo ensaios com heterogeneidades extremas o que torna impossível adquirir

conclusões confiáveis de se uma técnica diferente de intervenção *sham* não levaria a um resultado diferente também. Portanto, concluem que não há uma única intervenção *sham* confiável para ensaios de acupuntura e que a comparação e interpretação de resultados de ensaios considerados simplesmente como controlado-placebo, com intervenções totalmente heterogêneas, são altamente errôneas e cientificamente inaceitáveis.

Por outro lado, não se pode negar que o ensaio controlado, randomizado, duplo-cego tem se provado ser uma ferramenta inestimável para testar a eficácia de novas drogas, porém atualmente ela está sendo utilizada para avaliar intervenções não farmacológicas complexas, muitas das quais são baseadas em diferentes teorias terapêuticas.²¹

Assim, elementos que são categorizados como incidentais em ensaios com drogas podem ser considerados característicos em ensaios de intervenções não farmacológicas.²¹

Na acupuntura, os fatores característicos incluem o agulhamento, aspectos do processo de diagnóstico, o qual é feito em cada sessão subsequente com o intuito de complementá-lo, e aspectos do processo de conversar e ouvir, os quais auxiliam no compartilhamento da responsabilidade da doença e conseqüentemente em um alívio mesmo que parcial. Estes fatores característicos são distintos, entretanto indivisíveis de elementos incidentais, como empatia e atenção.²¹

Linde et al.,¹ em seu trabalho de 2005, relataram que a carência de diferenças entre acupuntura e *sham* acupuntura indicam que a localização dos pontos de acupuntura e outros aspectos considerados relevantes para acupuntura não fizeram diferença. Este fato é previsto a ocorrer em ensaios *sham* controlados, pois se baseiam na suposição de que o agulhamento sozinho é o elemento característico de tratamento e não detectam todos os efeitos característicos, podendo, assim, gerar falso-negativos.²¹

Conjuntamente, a comparação de intervenção com *sham* acupuntura com intervenção com acupuntura pode levar a resultados similares, pois além de ambos possuírem elemento característico de induzirem respostas neuroquímicas,¹ se forem conduzidos com os preceitos da consulta de acupuntura como os fatores característicos dos aspectos do processo de diagnóstico e aspectos do processo de conversar e ouvir, ambos tenderão a resultados semelhantes.²¹

Neste sentido, os ensaios *sham* só são apropriados para comparar duas intervenções de acupuntura, como o efeito de diferentes técnicas de agulhamento.²¹

2.4 A Importância do Ensaio N-de-1

Os ensaios controlados e aleatorizados são normalmente requeridos para estabelecer evidências válidas da eficácia de uma droga.²²⁻²⁴ Entretanto, permanecem um número de situações em que as decisões de tratamento não podem ser baseadas nos respectivos ensaios²⁵. Dentre elas temos: evidência de tratamento para certas condições que não foram investigadas com ensaios randomizados, como condições raras, além de que mesmo com a existência de ensaios controlados randomizados relevantes gerando uma resposta definitiva, seus resultados muitas vezes não são aplicáveis, ou reproduzidos, em certos pacientes.²⁵

O uso de estudos observacionais, em numerosas ocasiões, demonstrou levar a conclusões errôneas sobre a eficácia e segurança do tratamento de várias condições médicas, sendo posteriormente demonstrado estar errado devido a um ensaio controlado randomizado bem conduzido.²⁶ Vale ressaltar que vieses podem ser introduzidos nos estudos de diversas formas e que para sobrepujar estas dificuldades e identificar quais tratamentos apresentam melhor resultado para um paciente individual tem-se desenvolvido para a prática médica o ensaio N-de-1.²⁷

Os ensaios N-de-1 são ensaios controlados, randomizados de um único paciente com múltiplos cruzamentos, os quais são aplicáveis a condições crônicas recorrentes que requerem tratamento não curativo prolongado.²⁸

O desenho do ensaio N-de-1 usa uma série de pares de períodos de tratamento,²⁷ sendo que o desenho requer que o paciente receba o tratamento ativo durante um período de cada par e o outro período, o paciente recebe ou um tratamento padrão aceito ou placebo, enfatizando que uma alocação aleatória determina a ordem dos períodos. Entre os períodos há um período de limpeza, se necessário, e se assim sendo, é essencial.²⁹

Sua utilidade pode envolver cenários clínicos difíceis de resolver, como em casos de tratamento de condições raras ou enfermidades convencionalmente resistentes.³⁰

Guyatt et al.,²⁵ em seu trabalho de 1990, revisaram a efetividade e viabilidade de ensaios N-de-1 na prática clínica. Eles relataram que dos setenta (70) trabalhos iniciados, cinquenta e sete (57) foram considerados completos, sendo que quarenta e oito (48) ensaios foram considerados com resposta clínica definida e destes, dezenove (19) ensaios obtiveram respostas estatisticamente significativas. Além disso, dos quarenta e oito (48) ensaios com resposta clínica definida, trinta e nove (39) ensaios resultaram em um alto nível de confiança do clínico na decisão da instituição de um manejo ao paciente após três pares de tratamento terem sido terminados.

A partir de uma escala hierárquica de níveis de evidência, Guyatt et al.,³¹ em 2002, sugerem que os ensaios controlados, randomizados, N-de-1 obtêm as mais fortes evidências de decisões de tratamento para pacientes individuais.

As vantagens obtidas a partir do ensaio N-de-1 são: minimizar o risco de obter conclusões inválidas sobre a eficácia de terapias particulares, auxiliar como instrumento diagnóstico, definir a melhor dose terapêutica balanceando com a relação risco-benefício, auxiliar como instrumento de investigação de verdadeiro efeito placebo, além de que o uso combinado de resultados de ensaios N-de-1 pode ser uma técnica de criar uma base de evidência mais forte na prática da Medicina Alternativa e Complementar.²⁹

Na Austrália, Sheather-Reid e Cohen,³² em 1998, realizaram um estudo com oito (8) pacientes com o intuito de examinar a eficácia analgésica do agonista opióide - codeína - e da droga anti-inflamatória - ibuprofeno - na dor cervicobraquial regional, usando a metodologia N-de-1. Neste estudo, somente cinco (5) pacientes terminaram as doze (12) semanas do ensaio, sendo que nenhuma eficácia analgésica foi encontrada em ambas as drogas. Importante ressaltar que a metodologia N-de-1 foi considerada apropriada para avaliar a eficácia verdadeira da farmacoterapia em pacientes com dor músculo-esquelética regional.

Da mesma forma, Xue et al.,³ em 2004, realizou um ensaio clínico cruzado randomizado na Austrália e tinha o objetivo de investigar a eficácia da eletroacupuntura, aplicada a pontos distais somente, em casos de cefaléia tipo tensional. Foram iniciados quarenta (40) ensaios, os quais somente trinta e sete (37) terminaram o estudo e que demonstraram que a frequência, duração, e intensidade de cefaléia, além de limiar de dor, e qualidade de vida tiveram uma melhora importante após eletroacupuntura verdadeira nos pontos de acupuntura distais, entretanto não ocorreu o mesmo com a eletroacupuntura placebo. Com a análise do período de seguimento, pode-se evidenciar que os efeitos pareceram reduzir após três (3) meses, porém não retornando aos valores da linha de base e, assim, indicando um período relativamente curto de alívio sintomático da cefaléia.

Jackson, MacPherson e Hahn,³³ em 2006, realizaram um estudo no Inglaterra avaliando o efeito da acupuntura para zumbido, através de uma série de 6 ensaios N-de-1. O ensaio foi constituído por uma fase pré-tratamento de duas (2) semanas de acompanhamento, fase de tratamento de dez (10) sessões em duas semanas e fase de pós tratamento de duas (2) semanas de acompanhamento. Os dados coletados foram analisados por um modelo hierárquico bayesiano para possibilitar uma estimativa dos efeitos do tratamento aos pacientes individualmente e à população. Eles concluíram que a metodologia N-de-1, com um desenho AB e uma análise bayesiana, podem ser consideradas de valor a explorar o efeito de

terapêutico de pequeno número de pacientes recebendo tratamentos individualizados, como é comum dentro da medicina complementar.

Em contrapartida, White,³⁴ em 2006, comentou que o trabalho de Jackson, MacPherson e Hahn,³³ apresenta erros conceituais e técnicos já que estes empregam inadequadamente o termo N-de-1, pois argumentaram que a acupuntura desencadeava efeitos prolongados sobre o zumbido e portanto tornando-se inapropriada ao ensaio N-de-1 e porque usaram somente dois (2) períodos de observação, o que White³⁴ considerou mais apropriado a denominação de um ensaio “antes-depois”. Além disso, White critica o emprego da expressão modelo de “um caso”, uma vez que os resultados foram agrupados para análise, sendo relatado apenas os achados de grupo de pacientes e, portanto concluindo o estudo como um modelo de estudo “de grupo de pacientes” e não de “um caso”. Neste sentido, no momento há a carência de um estudo N-de-1 de acupuntura.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Avaliar o efeito da acupuntura na migrânea.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar o efeito global, através de um escore clínico;
- b) Classificar os pacientes como respondedores ou não à acupuntura;
- c) Determinar a relação de tempo e efeito de acupuntura nos pacientes com migrânea;
- d) Avaliar o efeito da acupuntura na alodínia de pacientes com migrânea;
- e) Relatar a ocorrência de efeitos adversos decorrentes da acupuntura;
- f) Avaliar a metodologia de estudo N-de-1 em um ensaio com acupuntura.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos

No dia 25 de junho de 2007 foi publicada a aprovação do Comitê de Ética de Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, através do Parecer 069/2007 (ANEXO 1).

4.2 Seleção dos Pacientes

O processo de inclusão dos pacientes na pesquisa ocorreu no período compreendido entre 25 de junho a 28 de setembro de 2007. Este processo foi realizado no Ambulatório dos Residentes em Neurologia do HU da UFSC.

Os dois residentes de Neurologia foram esclarecidos sobre os critérios de seleção dos pacientes à entrevista. Neste sentido, conforme Figura 3, no período supracitado foram atendidos seiscentos e setenta e nove (679) pacientes no ambulatório dos residentes, sendo, destes, cinquenta e sete (57) pacientes com diagnóstico de migrânea. Dos pacientes com migrânea, onze (11) foram selecionados pelos residentes à entrevista para inclusão na pesquisa, a partir de dados clínicos dos três (3) meses prévios a seleção suficientes para a classificação de acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo.

Na entrevista com o pesquisador, os dados foram adquiridos a partir de um instrumento modificado (APÊNDICE 1), com base no questionário do estudo de Queiroz,⁹ associado aos critérios relacionados a seguir.

4.2.1 Definição de migrânea para o estudo

Os pacientes devem estar diagnosticados com migrânea com ou sem aura, conforme os critérios diagnósticos da Sociedade Internacional de Cefaléia.⁷ Estes pacientes devem estar de acordo com os seguintes pré-requisitos:

- Frequência de ataques - Os ataques devem ocorrer duas (2) a seis (6) vezes por mês, ressaltando que deve haver um período mínimo de quarenta e oito (48) horas sem cefaléia entre os ataques, além de que tal frequência deve estar ocorrendo nos últimos três (3) meses à inclusão no estudo.³⁵
- Duração da doença - A enfermidade deve estar presente há pelo menos um (1) ano.³⁵
- Duração da observação - O paciente deve apresentar uma história clínica bem documentada dos três (3) meses antecedentes ao estudo. No período de seleção dos pacientes será feita uma observação de quatro (4) semanas com preenchimento do diário de cefaléia criado para o estudo - linha de base - sendo que a não correspondência com os critérios de inclusão e exclusão veta a participação deste.³⁵
- Idade de manifestação - A manifestação da enfermidade deve ter ocorrido antes dos cinquenta (50) anos de idade.³⁵
- Idade de entrada no estudo - Os pacientes devem ter entre dezoito (18) e sessenta e cinco (65) anos.³⁵
- Gênero - Ambos os gêneros serão aceitos.³⁵
- Uso concomitante de medicamentos - É permitido no estudo o paciente fazer uso exclusivo de drogas de resgate e profiláticas prescritas pelo seu médico assistente até a inclusão no ensaio.³⁵
- Tratamento prévio com acupuntura - Pacientes não podem ter sido tratados com acupuntura por até um ano antes à inclusão no ensaio. Além disso, pacientes que já realizaram acupuntura previamente não podem ter apresentado reações adversas graves à acupuntura.¹⁻²
- Síndrome Dolorosa Crônica - Pacientes não podem apresentar concomitantemente qualquer síndrome dolorosa crônica,¹⁶ definida como quadro doloroso presente há três (3) ou mais meses, de causa não oncológica.³⁶
- Abuso de substâncias - Está vetada a inclusão no estudo pacientes com quadro de abuso de substâncias ilícitas e lícitas.¹⁶ O abuso de álcool será determinado através de duas afirmações ao questionário CAGE,³⁷ e a determinação de tabagista restringe-se desde o fumante em experimentação - aquele que fumou pelo menos um dia nos últimos trinta (30) dias - até o fumante regular - ter fumado cem (100) ou mais cigarros na vida e continuarem fumando.³⁸

- Gravidez - Pacientes grávidas ou com o intuito de engravidar nos próximos 7 meses não serão incluídas no ensaio.³⁵
- Tendência ao Sangramento - Pacientes apresentando alguma condição clínica com importante tendência ao sangramento não serão incluídos ao estudo.³⁹
- Telefone para contato - Conforme desenho do estudo há a necessidade do paciente possuir telefone para contato para realização de entrevistas a cada duas semanas.
- Distância Casa-HU - Pacientes que possuem residência a 100 Km ou mais de distância do HU não serão incluídas na pesquisa, haja vista uma maior dificuldade de locomoção e possível inviabilidade de realização de duas sessões por semana, nos momentos de intervenção.
- Consentimento informado - Os pacientes devem ter aceitado e assinado um documento de consentimento informado sobre o estudo ao qual estão sendo incluídos no APÊNDICE 2.

Através da entrevista com o pesquisador, conforme consta na Figura 3, foram excluídos oito (8) pacientes, dois (2) por não apresentarem contato telefônico, três (3) por distância Casa-HU, um (1) por predomínio de crises com duração maior que três (3) dias, um (1) por frequência de crises menor que uma por mês e um (1) por frequência de crises menor que uma por mês além de apresentar outro quadro doloroso crônico. Portanto, após a entrevista, três (3) pacientes foram selecionados à realização da pesquisa.

No fim da pesquisa a paciente Nº 03 foi excluída da análise porque no primeiro ciclo teve sua medicação profilática substituída e acrescentado outra medicação, entretanto seus dados foram captados até o final do estudo, pois somente no final do segundo ciclo o pesquisador ficou ciente do fato ocorrido. Além disso, a paciente não atingiu o número mínimo de sessões a partir do segundo ciclo, sendo também considerado à sua exclusão na análise.

4.3 Aleatorização

A aleatorização foi obtida utilizando como critério o sorteio através do lançamento de uma moeda não viciada (cara e coroa) para definir quais pacientes permaneceriam no braço 1, controle, e no braço 2, N-de-1 de acupuntura. Caso o paciente fosse alocado para o braço 2 e

não o aceitasse, por motivo qualquer, ele poderia ser alocado ao braço 1, todavia tal situação não ocorreu no estudo.

Após realizada as orientações pertinentes ao estudo e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido os pacientes foram aleatorizados, sendo direcionado um paciente para o braço de controle e os dois restantes para o braço de intervenção com metodologia N-de-1.

Terminadas as vinte e quatro (24) semanas de acompanhamento do paciente no braço de controle, este foi remanejado ao braço de N-de-1.

4.4 Dados de Apresentação dos Pacientes

Na Tabela 1 constam as características específicas de cada paciente ao entrar no estudo.

Tabela 1 - Dados de apresentação dos pacientes

Paciente	Sexo	Idade	Situação de trabalho	Anos de migrânea	Média de dias por mês de cefaléia no último ano	Média de duração das crises	Média de crises por mês neste último ano	Alodínia	Medicação de resgate usada nas crises	Medicação profilática utilizada
Nº 01	Masculino	59	Aposentado	34	1 a 14 dias	> 4 horas a 3 dias	2	Não	Analgésicos comuns	Topiramato
Nº 02	Masculino	38	Trabalho remunerado	26	1 a 14 dias	> 4 horas a 3 dias	4	Não	Analgésicos comuns	Verapamil e Amitriptilina
Nº 03	Feminina	21	Estudante	7	1 a 14 dias	> 4 horas a 3 dias	4	Sim	Analgésicos comuns	Nortiptilina e Metoprolol
Nº 04 (*)										

(*) Paciente Nº 04 é o paciente Nº 01 por ser o seguimento deste no braço N-de-1.
 Fonte - Dados da pesquisa, 2008.

4.5 Intervenção

Os pacientes foram aleatorizados em dois braços. O primeiro braço permaneceu na fila de espera durante os seis meses do estudo fornecendo dados como braço controle ao braço 2, e somente após este período, o braço 1 receberia o tratamento com acupuntura.

Por outro lado, no braço 2 foi aplicado a metodologia N-de-1, em que os pacientes passam por três (3) ciclos constituídos por um período de tratamento e outro sem tratamento, ambos com duração de quatro semanas, fazendo com que cada ciclo apresente oito (8) semanas de duração. A Figura 2 demonstra o desenho do estudo.

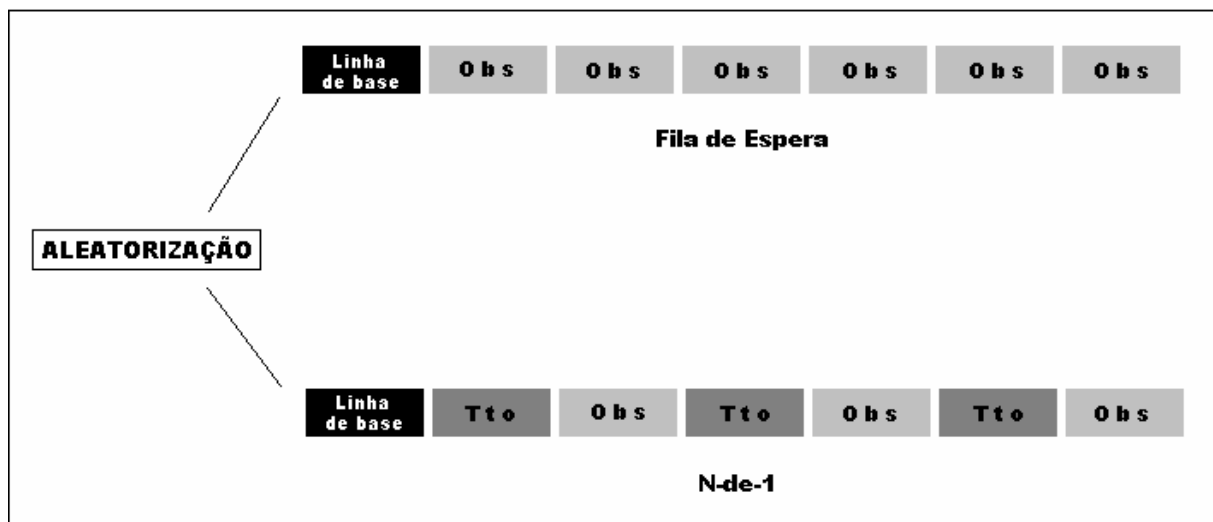


Figura 2 - Desenho do estudo descrevendo os dois grandes braços aos quais os paciente serão aleatorizados.

Legenda: Tto - período de 4 semanas de tratamento com acupuntura.

Obs.: período de 4 semanas sem tratamento de acupuntura em que os pacientes permanecem sob observação.⁴⁰

Depois de realizados os três ciclos, termina-se as vinte e oito semanas de duração do estudo, onde então se inicia o período de seguimento de quatro semanas para observação e atendimento aos pacientes em casos de efeitos adversos prolongados.

Portanto o estudo apresenta uma duração de vinte e oito (28) semanas, quatro semanas decorrentes da obtenção dos dados da linha de base, vinte e quatro (24) semanas para obtenção dos dados do período de aplicação do ensaio com a metodologia N-de-1. As quatro (4) semanas de seguimento não foram consideradas parte do estudo, pois seus dados não foram computados nos resultados.

O tratamento com acupuntura está sendo realizado com duas (2) sessões por semana em duas (2) semanas e uma (1) sessão por semana nas outras duas (2) semanas, totalizando

seis (6) sessões nas quatro (4) semanas do período de intervenção. Entretanto, tolera-se o número mínimo de quatro (4) sessões no período de tratamento, presumindo-se este o número mínimo de sessões para um efeito terapêutico de acordo com os pesquisadores.

As sessões de acupuntura são compostas de um exame clínico para avaliação da condição atual e avaliação do quadro na última semana. Logo em seguida o paciente se posiciona conforme orientar o médico acupunturista. Os pontos selecionados para o tratamento serão definidos pelo médico acupunturista durante a sessão de acupuntura de acordo com os preceitos da MTC, portanto não havendo predefinição de pontos a serem puncionados. Nos locais a serem aplicadas a agulha é feita a antisepsia com álcool a 70% e são utilizadas agulhas descartáveis estéreis de aço. A profundidade de inserção da agulha, a angulação e demais peculiaridades da técnica são determinadas conforme a MTC preconiza e sendo instituída para o respectivo quadro do paciente no momento da consulta. Em todos os pontos puncionados devem ser referidos a sensação *De Qui*² pelo paciente. As sessões de acupuntura foram realizadas no Ambulatório de Acupuntura do HU da UFSC, por dois médicos, um (1) especialista na área com seis (6) anos de experiência e um (1) médico no segundo ano de Residência em Acupuntura.

4.6 Medidas de Controle

As medidas de controle são tomadas com base nos seguintes fatores:

- 1) número de crises de migrânea a cada semana;
- 2) número de dias com migrânea leve, moderada e grave a cada semana;
- 3) número de doses de analgésicos não opióides e opióides por semana;
- 4) número de períodos de ausência ao trabalho/estudo para cada semana;
- 5) determinação de respondedores, definidos como redução de 40% ou mais do escore clínico do primeiro ponto de inflexão ao último identificado;
- 6) presença ou ausência de alodínia ao final do primeiro, segundo e terceiro ciclos da pesquisa;
- 7) avaliação da ocorrência de efeitos adversos.

² Sensação de amortecimento, dor estranha ou parestesia irradiante.¹⁶

Para a obtenção dos dados do estudo foi entregue um questionário de auto-preenchimento (APÊNDICE 2), referente às quatro semanas do presente período de intervenção ou não intervenção, os quais são recolhidos ao final do período do ciclo pelo entrevistador do estudo.

Além disso, o entrevistador realiza ligações por telefone a cada duas semanas para saber o estado do paciente, reforçar a necessidade do correto preenchimento do questionário e tentar esclarecer qualquer dúvida que o paciente apresente, e, uma vez por ciclo realizará o questionamento sobre alodínia quando pertinente, preenchendo a ficha de acompanhamento telefônico (APÊNDICE 3). Somente o entrevistador do estudo tem acesso aos questionários de seleção e auto-preenchimento dos pacientes, os quais ficam em posse do entrevistador.

Para a avaliação do desfecho do ensaio clínico, as medidas de controle dos itens 1 a 4 são utilizadas para a formulação de um escore clínico para a interpretação do quadro clínico de migrânea de forma mais integrada e para facilitação na formulação dos gráficos.

O escore clínico foi desenvolvido pelos próprios pesquisadores, com a orientação de um professor de estatística, e é constituído da seguinte função descrita no Quadro 3 abaixo.

Quadro 3 - Escore clínico e os fatores constituintes

$$Y = N1 + N234 + N567$$

$$Y = \text{ESCORE CLÍNICO}$$

$$N1 = \text{Nº DE CRISES DE MIGRÂNEA}$$

$$N234 = N2 + 2*N3 + 3*N4$$

$$N2 = \text{Nº DIAS DE MIGRÂNEA LEVE}$$

$$N3 = \text{Nº DIAS DE MIGRÂNEA MODERADA}$$

$$N4 = \text{Nº DIAS DE MIGRÂNEA SEVERA}$$

$$N567 = N5 + 3*N6 + 2*N7$$

$$N5 = \text{Nº DOSES DE ANALGÉSICOS NÃO OPIÓIDES}$$

$$N6 = \text{Nº DOSES DE ANALGÉSICOS OPIÓIDES}$$

$$N7 = \text{Nº DE PERÍODOS DE AUSÊNCIA AO SERVIÇO/ESTUDO}$$

OBS.: TODOS VALORES DETERMINADOS A CADA SEMANA DE ACOMPANHAMENTO

(*) sinal de multiplicação.

O componente N234 da equação foi formulado de forma proporcional aos valores de intensidade de dor na Escala de Categoria Numérica de Dor,⁴¹ enquanto que no componente N567 buscou-se graduar a incapacidade baseada no uso de analgésicos não opióides, períodos de ausência ao serviço/estudo e uso de analgésicos opióides.

Vale frisar que a equação favorece a influência da intensidade da cefaléia e incapacidade na determinação do escore clínico em detrimento da freqüência das crises, pois

Magnusson e Becker,⁴² em 2003, demonstraram a relação da intensidade das crises com o grau de incapacidade, enquanto que a frequência das crises não foi relacionada com incapacidade nem com fatores psicológicos dos pacientes.

Os pacientes do braço 1, controle, têm seu escore clínico avaliado em uma série temporal, ao longo da pesquisa, enquanto que os pacientes do braço 2, N-de-1, têm seu escore clínico avaliado ao longo da pesquisa e comparando o período de intervenção com o de não-intervenção. Esta análise comparativa é realizada através de gráficos do escore clínico dos períodos de tratamento em correspondência semanal com o escore clínico dos períodos de observação.

Com relação aos itens 5 a 7 das medidas de controle, a avaliação do desfecho para os pacientes será realizada conceitualmente, determinando se o paciente foi respondedor ou não à acupuntura; se apresentaram efeitos adversos, quantos e quais; se houve melhora da alodínia, quando pertinente.

4.7 Cegamento

Não foi feito cegamento neste estudo, pois como descrito na revisão bibliográfica, não há evidências de um método placebo adequado para sua realização.

4.8 Análise dos Dados

O presente estudo aplicou uma análise descritiva e exploratória quanto ao efeito da acupuntura em pacientes com migrânea através dos dados obtidos pelo diário de cefaléia e pelas entrevistas por telefone, sendo que o programa utilizado para a análise foi o Microsoft EXCEL 2003.

Através do escore clínico, pôde-se gerar uma série temporal semanal tanto para a avaliação ao longo do período do ensaio como para comparação entre os períodos de intervenção e não-intervenção de cada paciente, e utilizando a regressão linear como método de previsão, pôde-se desenhar uma tendência linear num gráfico. O cálculo do coeficiente de determinação foi utilizado como medida descritiva da proporção de variação do escore clínico que pode ser explicada para a variação das semanas do estudo, segundo o modelo de regressão linear simples.

Em seguida, analisando o gráfico da série temporal ao longo da pesquisa, por meio do método de médias móveis determinou-se a componente cíclica.

O intuito da utilização das médias móveis neste estudo é tornar as flutuações cíclicas mais regulares e não eliminá-las, para que possibilite determinação dos pontos de inflexão, que podem ser conceituados como os pontos onde o valor do escore clínico previsto pelo método de regressão linear simples assemelhe-se a valores mais próximos dos reais, determinados pelo componente cíclico gerado pelo método das médias móveis. Além disso, o componente cíclico possibilitou a análise da correspondência das fases das flutuações cíclicas com os períodos de intervenção e não intervenção.

As médias móveis para um período de extensão - intervalo - L consistem em uma série de médias aritméticas, calculadas ao longo do tempo, de modo que cada média aritmética seja calculada para uma seqüência de valores observados que tenham uma determinada extensão L .⁴³

O intervalo das médias móveis escolhido foi um valor inteiro, par, semelhante a extensão do período que constitui cada ciclo do estudo e múltiplo da extensão do tempo do estudo. Neste sentido aos pacientes Nº 01, 02 e 03 foram utilizados intervalos de quatro (4) semanas para realização das médias móveis. Para o paciente Nº 04 foi utilizada três (3) semanas de intervalo para as médias móveis, pois a análise a partir de um intervalo de quatro (4) semanas para as médias móveis, num estudo com extensão de doze (12) semanas, praticamente eliminou o componente cíclico da série temporal, sendo então necessário a substituição por um valor menor e mais próximo do período de cada ciclo e múltiplo da extensão do estudo. Entretanto, ao final do estudo sua análise será realizada com intervalo de quatro (4) semanas.

Com o cálculo da proporção de redução entre o primeiro ponto de inflexão ao último identificado, no gráfico da série temporal ao longo da pesquisa, foi possível quantificar a melhora clínica do paciente e classificar o paciente em questão como respondedor ou não ao tratamento.

O gráfico do escore clínico comparando a tendência linear dos períodos de intervenção e não intervenção foi formulado com o intuito de avaliar a relação tempo e efeito da acupuntura nos pacientes, e a análise da correspondência das fases das flutuações cíclicas com os períodos de tratamento e observação foi utilizada para auxiliar nesta avaliação.

A Figura 3 a seguir descreve o fluxo dos pacientes na pesquisa.

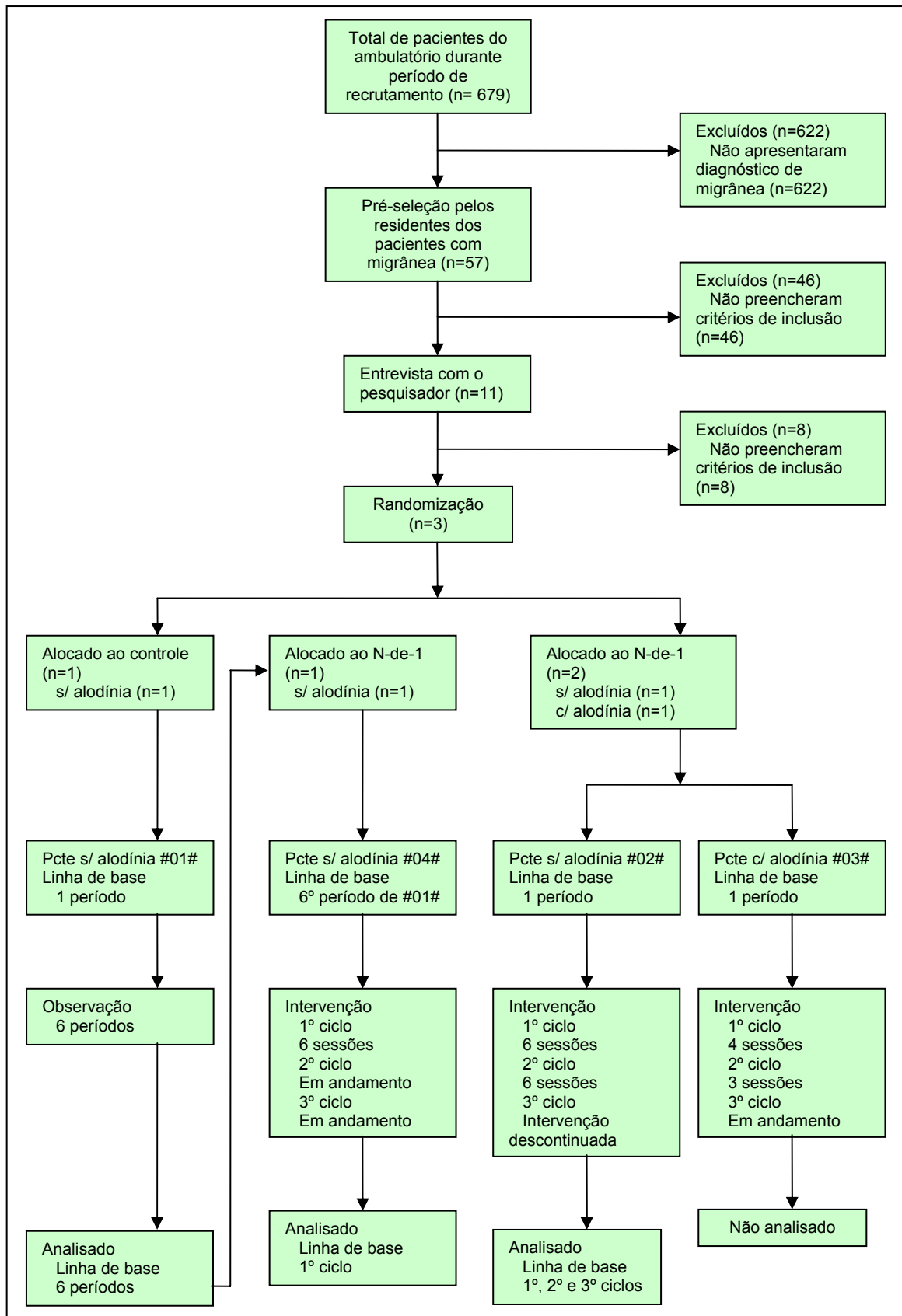


Figura 3 - Fluxograma preliminar dos pacientes

Legenda: #01#, #02#, #03# e #04# - Pacientes Nº 01, 02, 03 e 04, respectivamente.

5 RESULTADOS

5.1 Paciente N° 01 - Braço Controle (N° 04 no N-de-1)

Para a análise do efeito da acupuntura na migrânea foi colocado o escore clínico em uma série temporal semanal e foi desenhado o gráfico representado na Figura 4 a seguir.

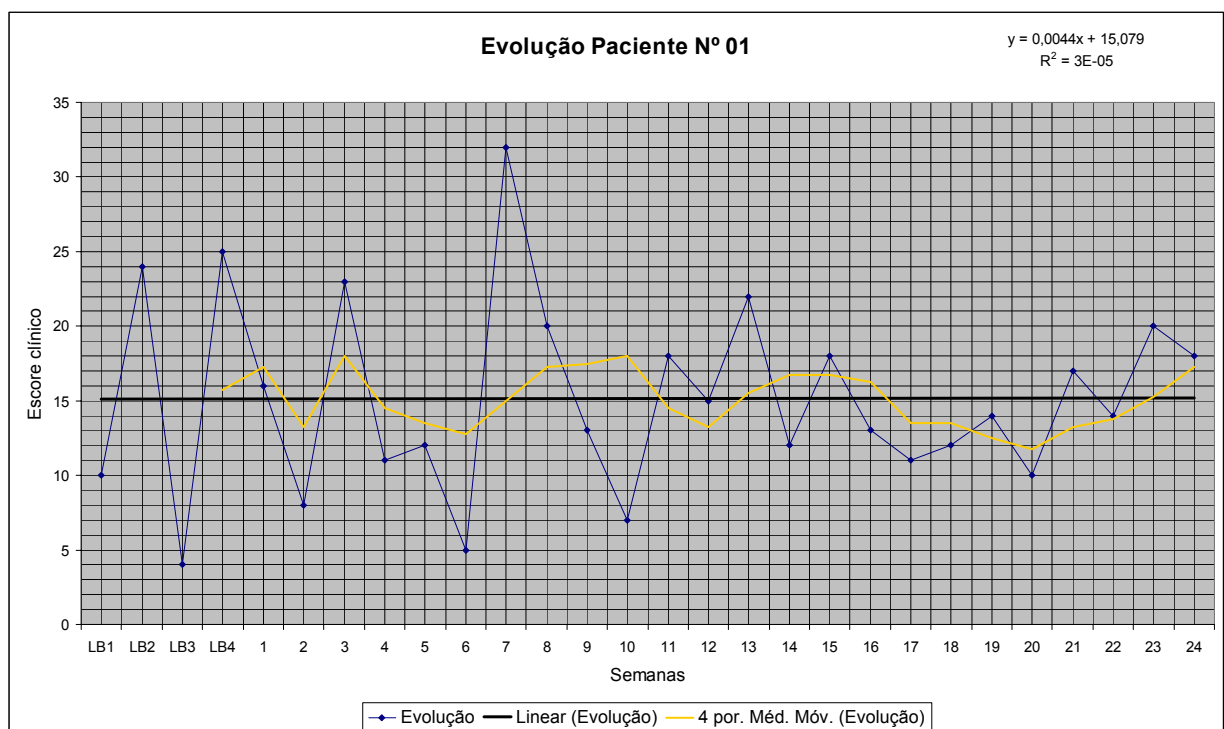


Figura 4 - Gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 01

A Figura 4 demonstra uma tendência linear com comportamento uniforme em torno do valor 15. Fato confirmado após mensuração dos escores clínicos do primeiro e último pontos de inflexão determinados, os quais se mantiveram com valores próximos a 15.

Analisando a discrepância dos valores do escore clínico à tendência linear percebeu-se que após a semana 11 do estudo, houve uma diminuição de sua magnitude que perdurou até o final do acompanhamento.

Como este paciente pertencia ao braço controle e não referiu história de alodínia, não houve outras avaliações frente ao quadro de migrânea.

O coeficiente de determinação da tendência linear foi de 0,00003.

5.2 Paciente N° 02 – Braço N-de-1

Para avaliação do desfecho do escore clínico do respectivo paciente foi desenhado o gráfico da Figura 5 a seguir.

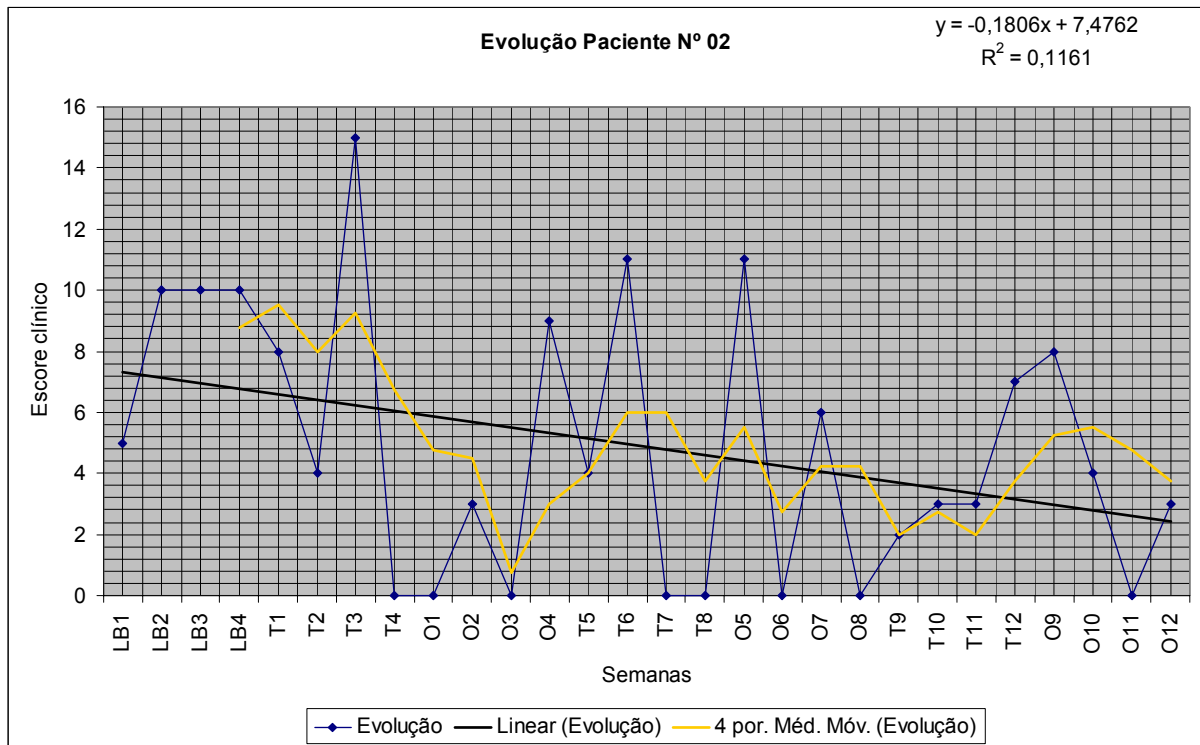


Figura 5 - Gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 02

Percebe-se uma tendência linear decrescente ao longo da pesquisa. Conforme Tabela 2 foi possível avaliar a proporção de redução do escore clínico entre o primeiro (aproximadamente 6) e último (aproximadamente 3,2) pontos de inflexão determinados a qual foi de aproximadamente 47%.

O coeficiente de determinação teve como resultado o valor de 0,1161.

Vale frisar que este paciente desistiu das sessões de acupuntura no último período de tratamento, devido à impossibilidade do paciente dirigir-se ao serviço, não realizando nenhuma sessão neste período, porém manteve-se preenchendo os diários de migrânea até o final do estudo.

Tabela 2 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 02 – Figura 5

Ponto de inflexão	Escore clínico	Semana
1	6	Metade de T4
2	5	Metade de T5
3	4,8	Metade de T7
4	4,6	Metade de T8
5	4,2	Metade de O5
6	4	Final de O6
7	3,8	Início de O8
8	3,2	Final de T11

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

Já para a avaliação da relação tempo e efeito de acupuntura para o respectivo paciente, foi utilizado a Figura 6 a seguir.

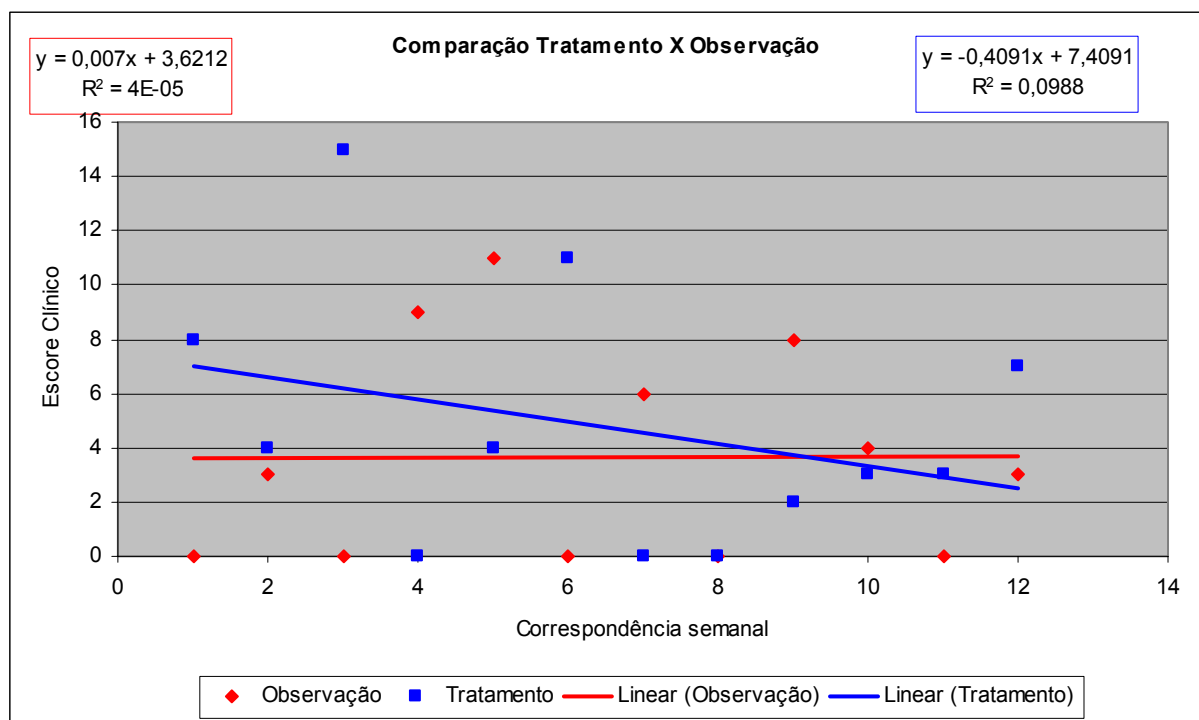


Figura 6 - Gráfico de análise comparativa da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 02

Na Figura 6 se evidencia uma tendência linear dos períodos de tratamento inclinada e decrescente, em comparação ao comportamento uniforme dos períodos de observação, com valores de escore clínico inicialmente maiores na tendência linear dos períodos de tratamento e a partir da 8ª a 10ª semana há uma inversão com os valores do escore clínico da tendência linear dos períodos de tratamento inferiores aos da tendência linear dos períodos de observação.

Coefficiente de determinação dos períodos de observação foi de 0,00004, e o coeficiente de determinação dos períodos de tratamento foi de 0,0988.

Paciente não relatou efeitos colaterais ao longo da pesquisa.

5.3 Paciente N° 03 – Braço N-de-1

O paciente em questão apresentou dados até o final do segundo ciclo, pois a captação dos dados ainda está em andamento. Infelizmente no acompanhamento telefônico ao final do segundo ciclo obteve-se a informação de vieses de confusão, a substituição de medicação e não aderência às sessões de acupuntura, que a excluíram da análise. Neste sentido os resultados podem ser observar conforme o gráfico da Figura 7 a seguir.

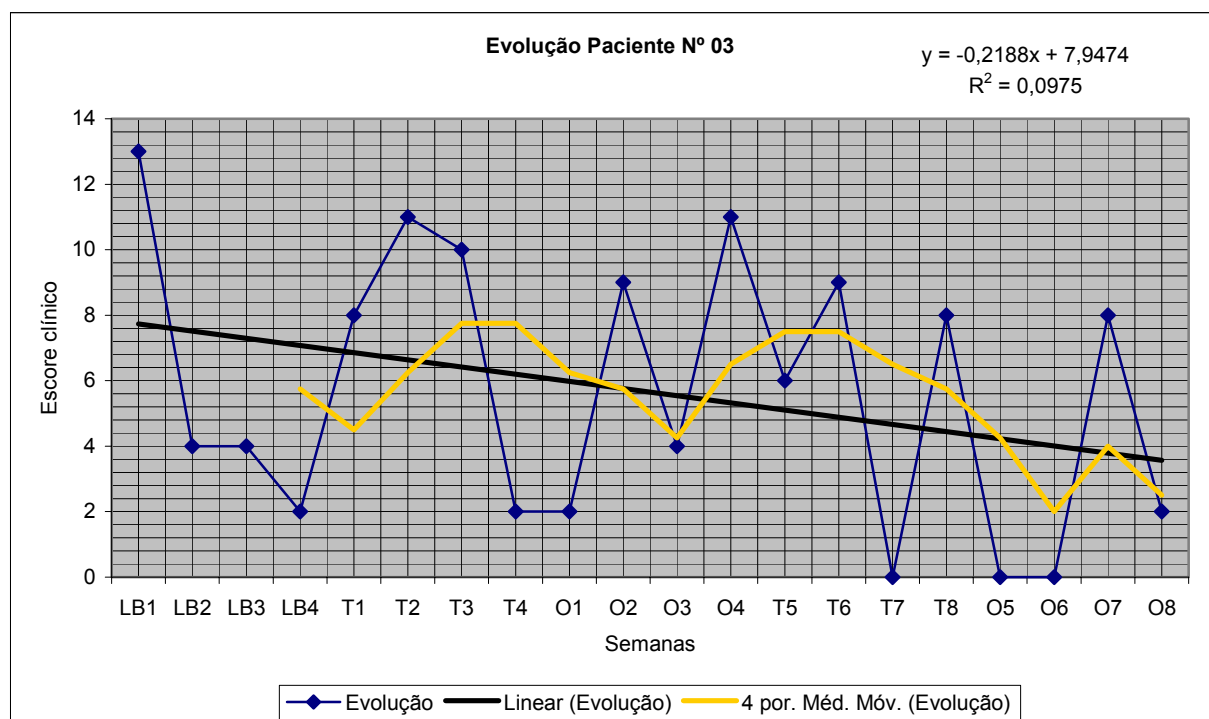


Figura 7 - Gráfico da série temporal parcial do escore clínico do paciente N° 03

A Figura 7 demonstra uma tendência linear decrescente, mesmo com resultado de somente os dois primeiros ciclos. Dado que foi quantificado, como demonstrado na Tabela 3, através da proporção de redução dos escores clínicos entre o primeiro (aproximadamente 6,6) e último pontos de inflexão (aproximadamente 3,8) determinados, e até o momento apresenta-se com redução de aproximadamente 42%.

Tabela 3 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 03 - Figura 7

Ponto de inflexão	Escore clínico	Semana
1	6,6	Início de T2
2	5,8	O2
3	5,4	Metade de O3
4	4,2	O5
5	3,8	Final de O6
6	3,8	Início de O7

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

O coeficiente de determinação obtido foi de 0,0975.

Para a análise da relação tempo e efeito de acupuntura para os pacientes, foram comparados os períodos de tratamento e observação com o auxílio da Figura 8 a seguir.

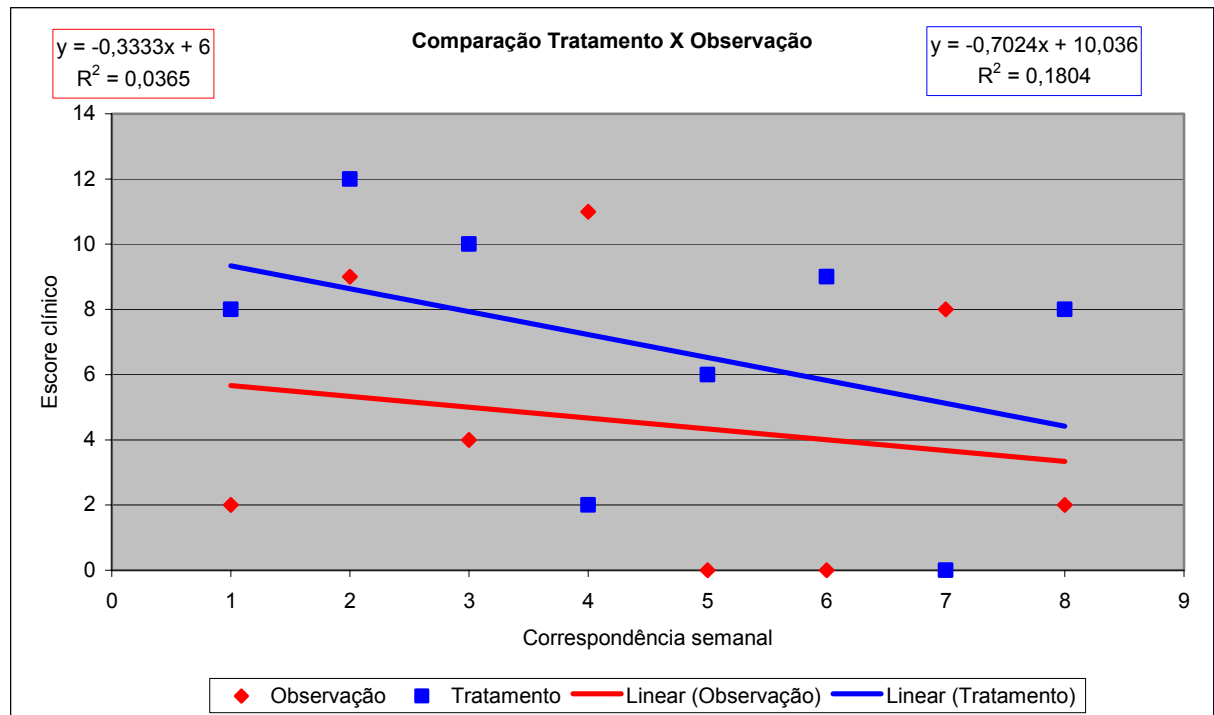


Figura 8 - Gráfico de análise comparativa parcial da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 03

A maior inclinação da tendência linear dos períodos de tratamento em comparação com a tendência linear dos períodos de observação evidencia que aquela apresenta uma maior redução do escore clínico ao longo do tempo, porém enfatizando que os períodos de observação também apresentam uma tendência linear decrescente.

Os valores da tendência linear dos períodos de tratamento são superiores aos valores da tendência linear dos períodos de observação.

O coeficiente de determinação dos períodos de observação foi de 0,0365, e o dos períodos de tratamento foi de 0,1804.

Importante ressaltar que a partir das entrevistas telefônicas esta paciente não relatou mais episódios de alodínia desde o início do estudo.

Como efeito colateral foi possível descrever que esta paciente apresentou um episódio de dor residual ao longo do primeiro dia em um local de punção.

5.4 Paciente N° 04 – Braço N-de-1

Conforme esclarecido previamente, este paciente antes de ser alocado ao braço N-de-1, participou do estudo como paciente do braço controle.

No seu seguimento, no braço N-de-1, foi possível avaliar sua evolução clínica conforme mostra a Figura 9 a seguir.

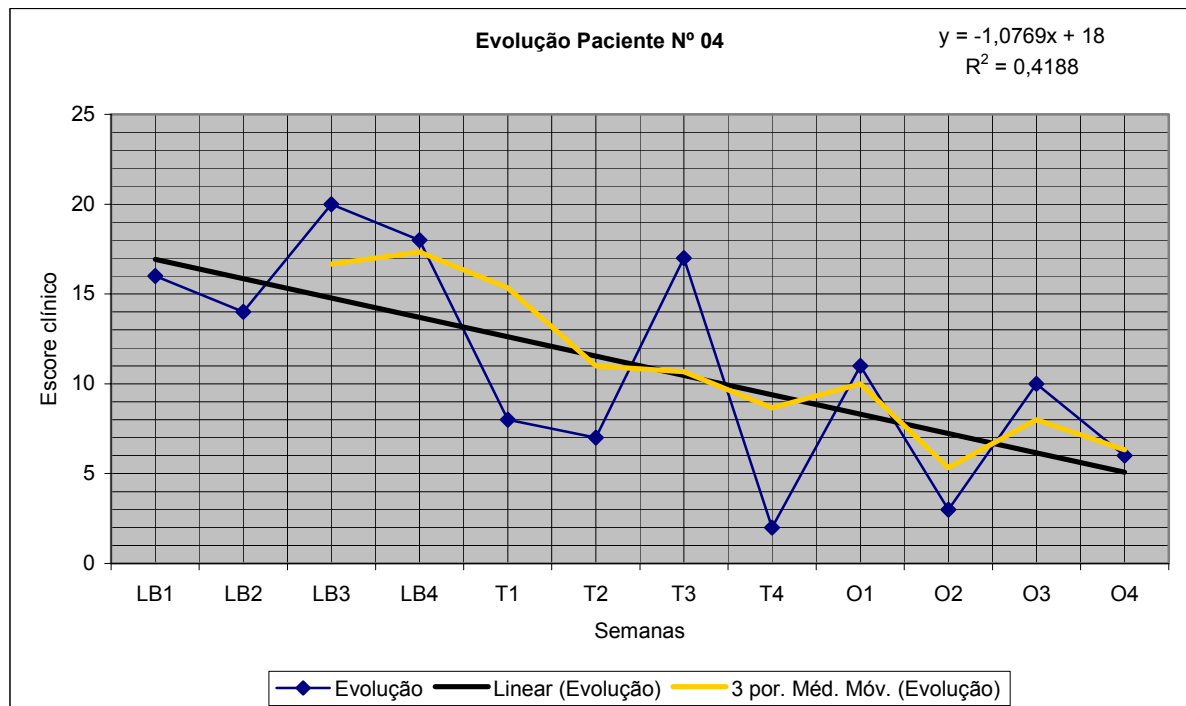


Figura 9 - Gráfico da série temporal parcial do escore clínico do paciente N° 04

A Figura 9 evidencia uma tendência linear decrescente, mesmo com resultado parcial do estudo. Até o momento, conforme a TABELA 4, a proporção de redução do escore clínico do primeiro (aproximadamente 12) e último (aproximadamente 7) pontos de inflexão determinados evidenciam uma redução de aproximadamente 42%.

Tabela 4 - Valores aproximados de escore clínico dos pontos de inflexão com respectivo valor aproximado da semana de estudo, provenientes de análise visual do gráfico da série temporal do escore clínico do paciente N° 04 – Figura 9

Ponto de inflexão	Escore clínico	Semana
1	12	Final de T1
2	11	Final de T2
3	10	Início de T3
4	9	Início de T4
5	8	Metade de O1
6	7	Metade de O2

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

O coeficiente de determinação determinado foi de 0,4188.

Quando foi analisada a relação tempo e efeito de acupuntura para o paciente percebeu-se que ambas as tendências lineares apresentam uma inclinação verificando uma redução do escore clínico, além de que ambas são paralelas, conforme mostra a Figura 10 a seguir.

Além disso, demonstrou-se que a tendência linear do período de observação vem apresentando valores inferiores ao longo do tempo quando comparados aos valores da tendência linear dos períodos de tratamento.

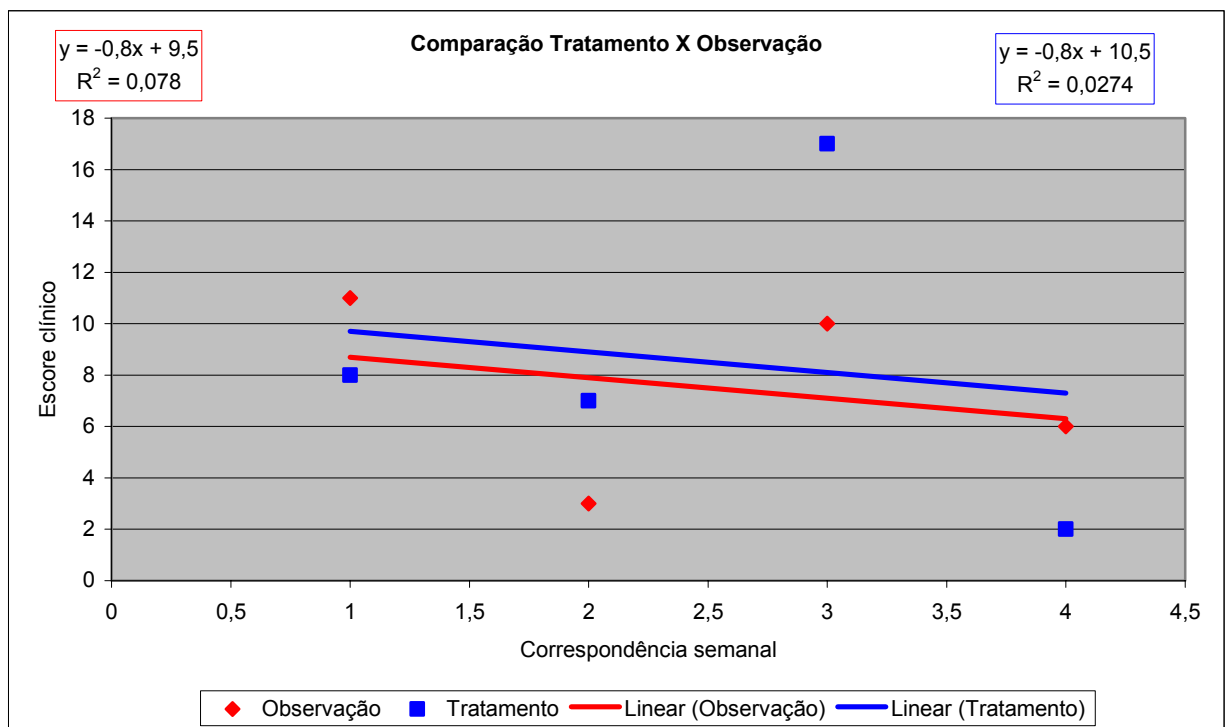


Figura 10 - Gráfico de análise comparativa parcial da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação do paciente N° 04

Coeficiente de determinação da tendência linear dos períodos de observação foi de 0,078 e da tendência linear dos períodos de tratamento de 0,0274.

O paciente relatou um episódio de equimose em um local de punção após sessão de acupuntura.

5.5 Aplicabilidade da Metodologia N-de-1

O paciente N° 02 já concluiu o tempo do estudo, sendo que desistiu das sessões de acupuntura no terceiro ciclo. Neste paciente, a partir do primeiro ciclo, já foi possível demonstrar uma redução do escore clínico no gráfico da série temporal, conforme a Figura 11.

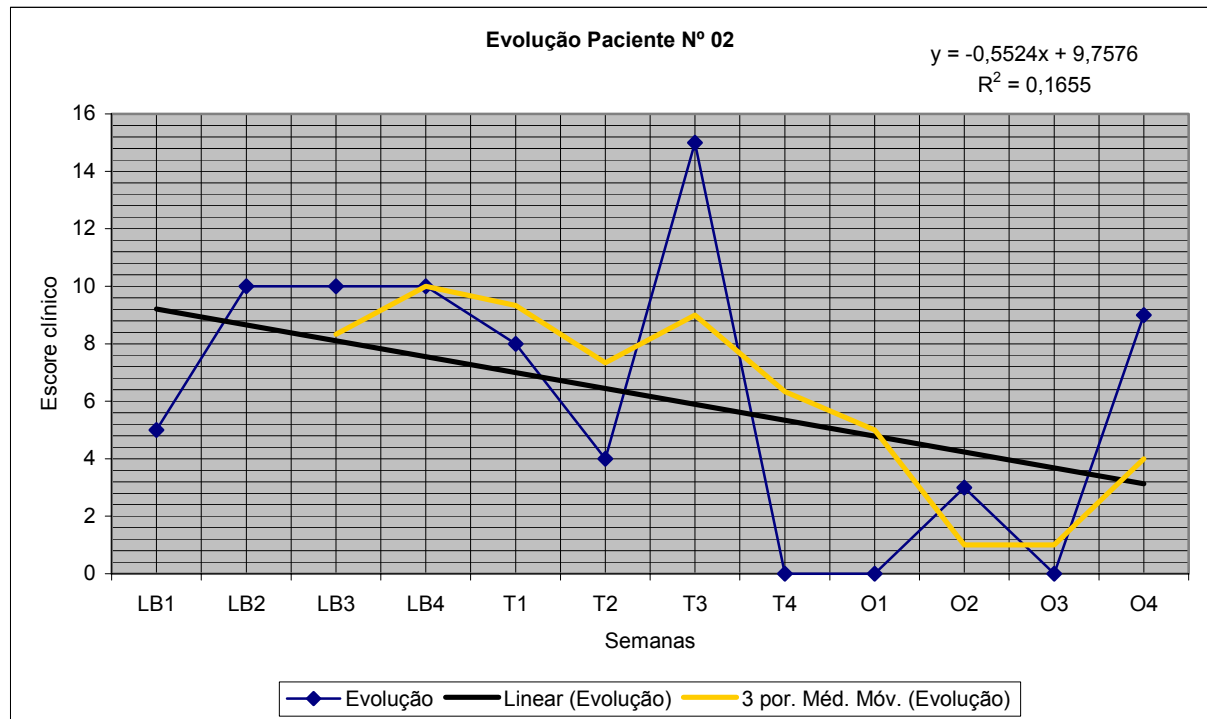


Figura 11 - Gráfico do primeiro ciclo da série temporal do escore clínico do paciente N° 02

O paciente N° 03 foi excluída da análise por ter sido submetida à alterações no tratamento medicamentoso profilático de enxaqueca, além de não ter apresentado aderência às sessões de acupuntura. Ao final do primeiro ciclo, conforme Figura 12, não houve inclinação evidente da tendência linear, limitando a previsão de algum efeito ao quadro da paciente.

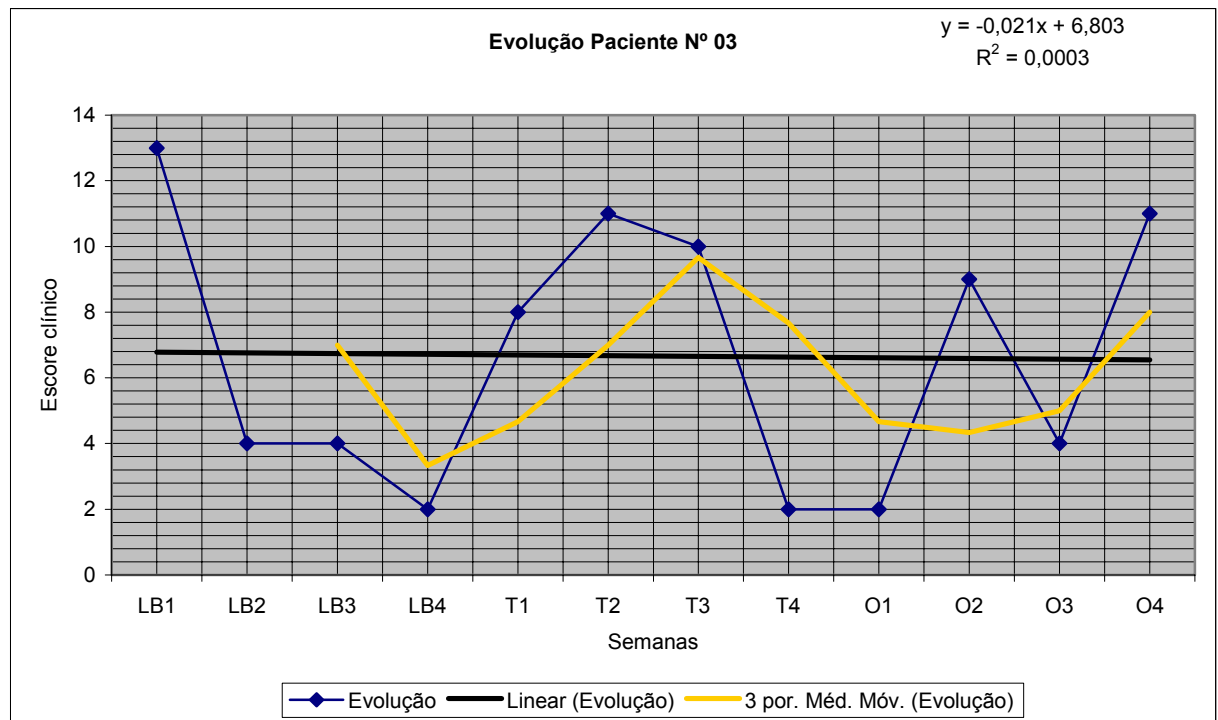


Figura 12 - Gráfico do primeiro ciclo da série temporal do escore clínico do paciente Nº 03

O paciente Nº 04 está ainda sob acompanhamento do estudo, entretanto seu estudo não tem apresentado intercorrências à sua realização e foi evidenciado redução do escore clínico a partir da tendência linear, já ao final do primeiro ciclo, auxiliando na previsão de algum efeito ao quadro do paciente, segundo Figura 9.

6 DISCUSSÃO

Conforme revisão bibliográfica este é o primeiro estudo contemporâneo, intervencional, controlado sem placebo, N-de-1, de acupuntura de pacientes com migrânea com e sem alodínia provenientes do Ambulatório dos Residentes de Neurologia do HU da UFSC e tratados no Ambulatório de Acupuntura da respectiva instituição.

Conforme determina a metodologia N-de-1, os pacientes serão analisados individual e separadamente.

6.1 Paciente N° 01 – Braço Controle

A demonstração de uma uniformidade na Figura 4 indica que não houve alteração do quadro clínico do paciente. Este resultado também pode ser demonstrado através da variação entre os escores clínicos do primeiro e último pontos de inflexão, a qual é praticamente nula. Além disso, esta estabilidade do quadro desde o início do acompanhamento pode ser confirmada a partir do coeficiente de determinação, de 0,00003, que demonstra que a variação das semanas do estudo praticamente não influenciam na variação do escore clínico, mantendo assim esta estabilidade do quadro clínico. Vale ressaltar que este paciente não foi submetido a mudanças no seu tratamento medicamentoso profilático nem em seus medicamentos de resgate, e muito menos foi submetido a sessões de acupuntura, portanto ele evidencia esta uniformidade no gráfico, pois não está sob influência de fatores capazes de alterar o desfecho do paciente.^{1,2,8,11,16} Portanto este paciente apresentou resultados compatíveis ao planejado e esperado de um paciente em um braço de controle.

Contudo, ao analisar a discrepância dos valores do escore clínico à tendência linear percebeu-se que após a semana 11 de observação, houve uma diminuição de sua magnitude. Fato que pode ser explicado pela regressão à média. Por outro lado, uma hipótese plausível origina-se pelo fato de o paciente, entre os períodos 2 a 4 de observação, começou com aumento progressivo do número de dias com cefaléia, por migrânea, por mês atingindo o valor de quinze (15) dias por mês no período 4 de observação.

Por este motivo este paciente foi reclassificado a partir de um diagnóstico de migrânea sem aura para um diagnóstico de migrânea sem aura, complicada com uma migrânea crônica conforme a Classificação Internacional das Cefaléias.⁷

6.2 Paciente N° 02 – Braço N-de-1

A tendência linear decrescente demonstrado na Figura 5 associada a proporção de redução do escore clínico entre o primeiro (aproximadamente 5,6) e último (aproximadamente 3,2) pontos de inflexão a qual foi de aproximadamente 43%, conforme Tabela 2, evidenciam que o paciente apresentou uma melhora importante do escore clínico ao longo do estudo.

O coeficiente de determinação teve como resultado o valor de 0,1161, que verifica uma pequena proporção de variação do escore clínico explicada na variação das semanas do estudo, sendo assim, o fator tempo demonstrou ter pouca influência na melhora clínica do paciente. Segundo a literatura^{1,2,8,11,16} os outros fatores capazes de desencadear uma melhora clínica do paciente seriam os tratamentos medicamentosos profilático e de resgate às crises de enxaqueca e também, as sessões de acupuntura. Conforme explicitado no estudo, este paciente não apresentou mudanças no tratamento medicamentoso empregado, tornando-se praticamente inerte à evolução do desfecho, enquanto que as sessões de acupuntura parecem ter apresentado a maior relação com a melhora do paciente. Portanto pode-se inferir que este paciente apresentou a redução do escore clínico devido às sessões de acupuntura empregadas, e que o efeito clínico alcançou resultados superiores a 40% de redução classificando o paciente como respondedor à acupuntura. Como respondedor, este paciente em média apresentou no mínimo 10% a mais de melhora que os valores típicos de melhora de efeitos placebo.^{17,19}

Já para a avaliação da relação tempo e efeitos de acupuntura do respectivo paciente, foi utilizado a Figura 6, a qual demonstrou uma tendência linear dos períodos de tratamento inclinada e decrescente, em comparação o comportamento uniforme dos períodos de observação.

Para corroborar tal informação foi calculado o coeficiente de determinação dos períodos de observação, que foi de 0,00004, sendo condizente com a descrição de que não ocorreu efeito de melhora nos períodos de observação e determinando que não importa a variação das semanas que o valor do escore clínico tenderá a manter-se o mesmo, como também o coeficiente de determinação dos períodos de tratamento, que foi de 0,0988, que

revelou pequena proporção de variação do escore clínico que possa ser explicada pelas semanas do estudo.

Como já descrito, o único fator claramente identificado para estar ocasionando a melhora clínica do paciente é a acupuntura. Esta diferença de inclinação se traduz por uma redução do escore clínico durante os períodos de tratamento, enquanto que os períodos de observação não apresentam melhora, nem piora do quadro de migrânea.

Portanto o comportamento da linha uniforme e da linha decrescente deste gráfico auxilia na descrição de que o efeito clínico acentuado da acupuntura ocorreu no próprio período de tratamento e praticamente cessando depois de interrompidas as sessões.

Já quando analisamos a razão ao por que os valores de escore clínico dos períodos de tratamento serem maiores que os valores dos períodos de observação conseguiu-se verificar que os períodos de tratamento estão ocorrendo sempre nas fases de expansão/crescimento até fase de pico das flutuações cíclicas, enquanto que os períodos de observação ocorreram nas fases de contração/recessão e até a fase para o fundo, induzidas pelos efeitos de melhora das sessões de acupuntura do período anterior. Portanto, quando foi desenhado o gráfico da correspondência semanal dos períodos de tratamento e observação, constatou-se maiores valores naqueles do que nestes.

Ao longo da pesquisa o paciente não relatou efeitos colaterais decorrentes das sessões de acupuntura.

6.3 Paciente N° 03 – Braço N-de-1

Esta paciente não teve seus dados analisados porque os resultados apresentaram muitos vieses de confusão. Em primeiro lugar por ter sido modificado o plano terapêutico medicamentoso da paciente ao final do primeiro ciclo, e em segundo lugar, por não ter apresentado aderência às sessões de acupuntura a partir do segundo ciclo.

Portanto orienta-se a leitura dos resultados da paciente N° 03 com muita cautela, visto os vieses aos quais os resultados estão submetidos. Apesar de sensação subjetiva de melhora pela acupuntura relatada pela paciente.

6.4 Paciente Nº 04 – Braço N-de-1

A Figura 9 apresenta uma tendência linear decrescente, mesmo com resultado parcial do estudo. Este efeito de melhora clínica demonstrado na Figura 9 pôde ser mensurado, conforme a Tabela 3, através da proporção de redução do escore clínico do primeiro (aproximadamente 12) e último (aproximadamente 6,5) pontos de inflexão determinados, evidenciando uma redução de aproximadamente 46%.

O coeficiente de determinação foi de 0,4188, apresentando uma moderada proporção de variação do escore clínico que pôde ser explicada pelas semanas de estudo. Neste sentido, já que não houve mudanças no tratamento medicamentoso do paciente, foi descrito que o fator tempo/semanas apresentou uma importante influência na melhora do escore clínico, todavia, provavelmente decorrente do pequeno tempo de estudo realizado até o momento, apenas um ciclo, fazendo com que os efeitos do fator acupuntura fossem limitados e não se sobressaíssem claramente sobre o fator tempo/semanas.

Vale ressaltar que até o momento o paciente já apresentou uma melhora de aproximadamente 46% conforme os resultados, classificando-o como respondedor à acupuntura.

Quando analisamos a relação tempo e efeito de acupuntura, conforme mostra a Figura 10, percebeu-se que ambas as tendências lineares apresentaram uma inclinação denotando uma redução do escore clínico e, portanto, presença de melhora clínica. Ao final do primeiro ciclo, as tendências lineares estavam paralelas, verificando um melhora clínica uniforme ao longo de todo o primeiro ciclo do estudo.

Este efeito de melhora constante ao longo de todas as 8 semanas do primeiro ciclo de estudo também pode ser responsável pelo valor do coeficiente de determinação ter apresentado um valor de maior magnitude, denotando que a variação do escore clínico pôde ser explicada pela variação de semanas do estudo. Entretanto o efeito contínuo da acupuntura poderia estar levando a esta percepção equivocada de que o fator semanas seja o responsável.

Coeficiente de determinação da tendência linear dos períodos de observação foi de 0,078 e da tendência linear dos períodos de tratamento de 0,0274, ambos valores de pequena proporção de variação do escore clínico que possam ser explicada pelas semanas do estudo, sendo neste caso, explicada pelos efeitos do fator acupuntura, como já determinado na análise da Figura 10.

A tendência linear do período de observação apresentando valores inferiores ao longo do tempo quando comparados aos valores da tendência linear do período de tratamento deve-

se ao período de tratamento ter desencadeado uma fase de contração/recessão importante e prolongada das flutuações cíclicas do escore clínico, que ocasionou os menores valores durante o período de observação. Esta fase de contração/recessão prolongada até o período de observação pode ser confirmada pela inclinação da tendência dos períodos de observação da Figura 10 que demonstra o mesmo efeito de melhora clínica ocorrido durante o período de tratamento. Importante considerar que foi analisado somente o primeiro ciclo do estudo e que o comportamento do desfecho ainda pode vir a tornar-se mais acentuado conforme demonstrado nos pacientes N° 02 e 03.

O paciente relatou um episódio de equimose em um local de punção após sessão de acupuntura.

6.5 Aplicabilidade da Metodologia N-de-1

Infelizmente, pelo estudo ainda estar em andamento, esta discussão fica limitada. Entretanto pode-se argumentar que o longo período de estudo prejudica a aderência dos pacientes às sessões de acupuntura como constatado com o paciente N° 02 e 03. Este fato também pôde ser evidenciado no estudo de Xue et al.,³ o qual demonstrou a desistência de 3 pacientes no período de seguimento ao estudo cruzado randomizado, quando após três (3) meses de estudo permanecerem por mais três (3) meses em acompanhamento.

Além disso, outra complicação da realização de um estudo com período de acompanhamento muito longo deve-se ao fato de tornar mais provável a chance dos pacientes serem submetidos a fatores de interferência, gerando vieses de confusão aos resultados, como ocorrido à paciente N° 03 quando foi submetida à mudanças na sua terapêutica profilática medicamentosa.

A metodologia é efetiva já que possibilitou responder a todos os objetivos exigidos ao paciente N° 02, o qual não realizou as sessões do último ciclo do estudo e mesmo assim permitiu sua análise.

Outro dado relevante na análise deste ensaio N-de-1 refere-se à capacidade em determinar uma inclinação da tendência linear, ou seja, melhora clínica, após o primeiro ciclo, sendo constatado de forma evidente em dois (2) dos três (3) pacientes do presente estudo. Da mesma forma, o estudo de Xue et al.,³ verificou melhora com apenas um período de tratamento e um período de tratamento *sham*, e o estudo de Jackson et al.,³³ demonstraram resultados significativos após único período de intervenção e posterior observação. A outra

paciente do presente estudo, não apresentou melhora evidente, mas evidencia-se uma discreta redução do escore clínico ao longo do tempo. Neste caso, talvez esta melhora tenha sido prejudicada já que a paciente não realizou as seis (6) sessões de acupuntura conforme preconizado no estudo, realizando somente quatro.

A realização desta metodologia mesmo que efetiva torna-se difícil de ser realizada com sucesso quando desenhada com tamanho período de acompanhamento.

6.6 Corroborando os Achados do Estudo

Esta análise preliminar de melhora clínica após intervenção com acupuntura é condizente com outros estudos já realizados como o de Vickers et al.,² em 2004, que ao término da pesquisa os pacientes apresentaram uma redução de 34% do escore de cefaléia após tratamento de cefaléia crônica (predominantemente migrânea) com acupuntura. Além disso, neste estudo descreve-se que o escore de cefaléia apresentou uma melhora progressiva com os menores valores de escore mesmo nove (9) meses após o término das sessões de acupuntura. Com relação aos efeitos colaterais, há relato de cinco (5) casos de cefaléia pós tratamento em 4 pacientes.

Linde et al.,¹ em 2005, relata uma melhora maior ou igual a 50% nos dias de cefaléia moderada a severa em 51% dos pacientes do grupo de acupuntura, 54% no grupo de acupuntura *sham* e 15% no grupo de fila de espera, sendo que a redução dos dias começou ainda durante as sessões de acupuntura de forma decrescente com valores de melhora quase máximos ainda ao final da oitava semana de tratamento. Com relação aos efeitos colaterais, dez (10) pacientes do grupo de acupuntura contra dois (2) do grupo de acupuntura *sham* relataram que a sessão de acupuntura desencadeou uma crise de migrânea ou cefaléia; seis (6) contra um (1) relataram fadiga e quatro (4) contra dois (2) relataram hematoma.

Já o estudo de Alecrim-Andrade et al.,¹⁶ em 2006, é importante porque não relata nenhum efeito colateral grave em um ensaio clínico com acupuntura em pacientes com migrânea, exceto dor residual pós-acupuntura, equimose, pequenos hematomas, como também parestesias no local da punção durante a sessão.

Neste sentido podemos verificar que os efeitos colaterais apresentados até o momento são efeitos colaterais comuns aos demais estudos e ainda que o presente estudo não desencadeou nenhuma crise de migrânea ou outro tipo de cefaléia.

Entretanto os estudos exemplificados acima aventam a possibilidade dos efeitos da acupuntura, como a acupuntura *sham*, nos respectivos casos, decorrerem de altos efeitos placebos,^{1,2,16} sendo que nestes casos a taxa de resposta nos grupos placebos permanece em torno de 30%.

Entretanto, refere-se que o controle com *sham* só é apropriado para comparar duas intervenções de acupuntura, como o efeito de diferentes técnicas de agulhamento.²¹

Como estas informações mostram que as evidências são conflitantes para o uso de um instrumento placebo para acupuntura no momento, optou-se pela realização de um ensaio clínico controlado sem placebo e, através da classificação dos pacientes do presente estudo como respondedores ou não à acupuntura, avaliou-se o efeito da acupuntura com um ponto de corte 10% superior aos valores típicos de efeito placebo para que se pudesse minimizar a relação daquele com este.

6.7 Limitações do Estudo

O processo de seleção utilizado no presente estudo foi muito rigoroso ocasionando uma amostragem limitada e pouco representativa da população de pacientes com migrânea do Ambulatório dos Residentes de Neurologia do HU, correspondendo a aproximadamente 5% desta população.

Outra peculiaridade percebida ao longo do estudo foi a grande dificuldade em manter acompanhamento telefônico de forma quinzenal (15 em 15 dias) para disponibilizar o esclarecimento de dúvidas perante o preenchimento do diário de enxaqueca e reforçar o seu preenchimento. Esta não-flexibilidade de horários dos pacientes dificultou o seu contato telefônico e fazendo com que sua manutenção em períodos quinzenais chegasse até uma (1) vez por mês em situações incomuns, devido a viagens ou excesso de trabalho pelo paciente. Além disso, após iniciado o segundo ciclo, os pacientes já estavam inteirados sobre a dinâmica do estudo tornando a relação custo benefício deste acompanhamento um tanto elevada.

A diretriz de ensaios clínicos para acupuntura da OMS quando cita sobre a metodologia N-de-1, enfatiza a questão da coleta de dados da linha de base para possibilitar, desde seu início a análise de um período sem intervenção em comparação com um período de intervenção.¹⁵ Entretanto, a quantificação da melhora clínica através da redução dos valores do escore clínico dos pontos de inflexão entre o componente linear e componente cíclico da

série temporal, foi limitada para as semanas iniciais, pois a determinação do componente cíclico, através das médias móveis com períodos de 3 e 4 semanas conforme descrito previamente, não incluiu as primeiras semanas do estudo, e deste modo, a linha de base. Neste sentido a quantificação da melhora pode estar subestimada.

A duração do estudo interfere na aderência do paciente ao estudo, o que prejudica a mensuração do efeito máximo da acupuntura no respectivo paciente.

Segundo o CONSORT Statement para ensaios clínicos randomizados de tratamentos não farmacológicos,⁴⁴ seria adequada uma descrição meticulosamente detalhada da intervenção do estudo, o que não foi realizado neste estudo. Entretanto optamos pela metodologia mais pragmática, simplificando a descrição, pois teríamos que padronizar a intervenção de acupuntura, o que diverge dos princípios da MTC que atua individualmente a cada paciente.

6.8 Questões não Respondidas

A metodologia empregada não permite inferir uma tendência de efeito clínico à população de pacientes com migrânea do Ambulatório dos Residentes de Neurologia do HU da UFSC e até da população de Florianópolis, entretanto se houvesse uma amostragem maior, estes dados poderiam ser agrupados para inferir tais efeitos. Uma alternativa para aumentar a amostragem mantendo a metodologia empregada seria a de prolongar o período de seleção dos pacientes para possibilitar o recrutamento destes. Por outro lado poderia ser realizado um estudo pragmático.

Os ensaios clínicos controlados e randomizados, apesar de terem uma boa validade interna (bom desenho que objetiva a minimização dos vieses), eles carecem de validade externa no sentido que sua utilidade na prática diária fica prejudicada. Por outro lado, os ensaios clínicos controlados, randomizados e pragmáticos têm como objetivo chave refletir a heterogeneidade dos pacientes encontrados na prática clínica, minimizando ao máximo os critérios de exclusão e definindo o grupo de pacientes mais pela apresentação clínica que pelo diagnóstico.⁴⁵

A utilização de um estudo pragmático poderia auxiliar para aumentar o grupo amostral, em contrapartida ela poderia interferir com a validade interna do estudo.

Infelizmente não foi possível determinar o período com efeito residual de melhora clínica pós acupuntura, dado interessante a ser analisado já que há relatos de melhora clínica

com 16 semanas de observação depois de finalizada a intervenção com acupuntura¹ como até nove (9) meses subsequentes à acupuntura.² Neste sentido, esta questão poderia ser resolvida acrescentando um período de observação um pouco maior ao final do estudo para determinação do momento de piora clínica com o desenvolvimento de uma tendência linear ascendente em uma série temporal do escore clínico.

A análise exclusiva do escore clínico não possibilita a demonstração de um dado isolado importante no dia-a-dia do paciente com migrânea, que é o uso abusivo de medicamentos, mesmo que a equação do escore clínico inclua os dados do uso de medicamentos, este não pôde ser diretamente mensurado desta forma. Portanto, seria interessante adicionar como medida de evolução a variação do uso de medicações de resgate durante a pesquisa.

Por fim, não houve resposta quanto ao objetivo de avaliar o efeito da acupuntura na alodínia de pacientes com migrânea. Pela necessidade de exclusão da única paciente apresentando alodínia no estudo, não foi possível estudar este tema muito em voga na literatura, mas vale ressaltar que a paciente não referiu mais este quadro desde que iniciou as sessões de acupuntura, resta saber se o fator protetor foram as sessões de acupuntura, mesmo que aquém do número adequado no segundo ciclo, se foi a introdução de medicações, ou se foi a associação de ambos.

7 CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que a acupuntura ocasiona efeito positivo nos pacientes com migrânea levando a uma melhora do quadro superior a 40%, mesmo com resultados parciais.

No momento não foi possível determinar se os efeitos da acupuntura ocorrem somente durante o período de sessões, se permanece de forma residual após cessadas ou até se permanece com efeito igual ou superior ao do período de sessões, entretanto pode-se determinar que os efeitos já se iniciem de forma importante durante o período de sessões de acupuntura.

Não foi possível avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com alodínia.

Até o momento, foi relatado apenas um episódio de efeito adverso mínimo de equimose no local da punção.

Evidencia-se que a metodologia N-de-1 está sendo aplicada de forma efetiva, entretanto torna-se difícil de ser realizada com sucesso quando desenhada com tamanho período de acompanhamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, et al.. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 May 4; 293(17): 2118-25.
- 2.Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, McCarney R, Smith CM, Ellis N, et al.. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. BMJ. 2004 Mar 27; 328(7442): 744. Epub 2004 Mar 15.
- 3.Xue CC, Dong L, Polus B, English RA, Zheng Z, Da Costa C, et al.. Electroacupuncture for tension-type headache on distal acupoints only: a randomized, controlled, crossover trial. Headache. 2004 Apr; 44(4): 333-41.
- 4.Diseases and disorders that can be treated with acupuncture. In: World Health Organization. Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trial. 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/medicinedocs/es/d/Js4926e>>.
- 5.Raskin NH, Green MW. Headache. In: Rowland LP. Merritt's Neurology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p 45-8.
- 6.Calderaro M, Galvão ACR. Cefaléia na unidade de emergência. In: Martins HS, Neto AS, Velasco IT. Emergências clínicas baseadas em evidências: disciplina de emergências clínicas. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p 501-14.
- 7.Migrânea. In: Subcomitê de Classificação das Cefaléias da Sociedade Internacional de Cefaléia. Classificação internacional das cefaléias. Trad. Sociedade Brasileira de Cefaléia. São Paulo: Alaúde Editorial Ltda.. 2006, 2ª Edição. p 41-66.
- 8.Raskin NH. Headache. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2005. p 85-94.
- 9.Queiroz LP. Um estudo epidemiológico de cefaléia no distrito sede do município de Florianópolis, SC [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, 2001.
- 10.World Health Organization. Fact sheet N°277 March 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>>.
- 11.Aminoff MJ. Headache. In: Tierney Jr LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. 45th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2006. p 974-7.
- 12.Pai HJ, Dias MHP, Hosomi JK, Andrade MP. Acupuntura médica: princípios básicos e aspectos atuais na prática clínica. Rev Dor. 2006 Abr/Mar/Jun 7 (2): 774-84.
- 13.Troviscal LP, Medeiros AC, Américo AC, Santos LM, Marteleite M. Tratamento da dor neuropática com acupuntura: experiência de serviço de dor. Rev Dor. 2006 Jan/Fev/Mar 7 (1):702-9.

14. Pai HJ et al.. Acupuntura em dor crônica. In: Teixeira MJ ed. Dor: contexto interdisciplinar. Curitiba: Maio, 2003. p 705-16 apud Pai HJ, Dias MHP, Hosomi JK, Andrade MP. Acupuntura médica: princípios básicos e aspectos atuais na prática clínica. Rev Dor. 2006 Abr/Mar/Jun 7 (2): 774-84. p779.
15. Working Group on Clinical Research Methodology for Acupuncture. Guidelines for clinical research on acupuncture. World Health Organization Regional Publications, Western Pacific Series. 1995, Nº 15. Disponível em:
<http://www.wpro.who.int/publications/pub_9290611146.htm>.
16. Alecrim-Andrade J, Maciel-Júnior JA, Cladellas XC, Correa-Filho HR, Machado HC. Acupuncture in migraine prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. Cephalalgia. 2006. May; 26(5): 520-9.
17. Diener HC. Placebo. Proceedings of Tenth Congress of the International Headache Society: IHC; 29 June-July 2001; New York City, New York, USA. Cephalalgia 2001; 21: 248.
18. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? J Clin Epidemiol. 2000; 53: 786-92.
19. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Feb 25, 291 (8): 965-73.
20. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture--a review. Complement Ther Med. 2003 Dec; 11(4): 235-42.
21. Paterson C, Dieppe P. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. BMJ. 2005 May 21; 330(7501): 1202-5.
22. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest. 1986; 89: 2S-3S apud Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. Ann Intern Med. 1990 Feb 15; 112(4): 293-9. p 293.
23. How to read clinical journals: V: To distinguish useful from useless or even harmful therapy. Can Med Assoc J. 1981; 124: 1156-62 apud Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. Ann Intern Med. 1990 Feb 15; 112(4): 293-9. p 293.
24. Deciding on the best therapy. In: Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company; 1985: 171-97 apud Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. Ann Intern Med. 1990 Feb 15; 112(4): 293-9. p 293.
25. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. Ann Intern Med. 1990 Feb 15; 112(4): 293-9.

26. Lacchetti C, Guyatt G. Therapy and validity: Surprising results of randomized controlled trials, In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' Guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: American Medical Association Press, 2002: 247-65 apud Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10(6): 979-84. p 979-80.
27. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy – randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*, 1986; 314: 889-892 apud Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10(6): 979-84. p 980.
28. Irwig L, Glasziou P, March L. Ethics of n-of-1 trials. *Lancet*, 1995; 345: 469.
29. Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10(6): 979-84.
30. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy – randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*, 1986; 314: 889-892 apud Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10(6): 979-84. p 981.
31. Guyatt G, Haynes B, Jaeschke R, Cook D, Greenhalgh T, Mead M, et al.. Introduction: the philosophy of evidence-based medicine, In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: American Medical Association Press, 2002: 3-11 apud Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Complement Med*. 2004 Dec; 10(6): 979-84. p 981.
32. Sheather-Reid RB, Cohen M. Efficacy of analgesics in chronic pain: a series of N-of-1 studies. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Apr; 15(4): 244-52.
33. Jackson A, MacPherson H, Hahn S. Acupuncture for tinnitus: a series of six n=1 controlled trials. *Complement Ther Med*. 2006 Mar; 14 (1): 39-46.
34. White A. Acupuncture for tinnitus: a series of six n=1 controlled trials. *Complement Ther Med*. 2006 Dec; 14 (4): 289; author reply 288.
35. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2000; 20: 765-86.
36. Newton Barros. Manifestações clínicas da dor crônica e princípios de tratamento. *Dor Diagnóstico e Tratamento*. 2004 Out/Nov/Dez; 1(3): 3-10.
37. Da Paz Filho GJ, Sato LJ, Tuleski MJ, Takata SY, Ranzi CCC, Saruhashi SY, Sapadoni B. Emprego do questionário CAGE para detecção de transtornos de uso de álcool em pronto-socorro. *Rev Ass Med Brasil*. 2001; 46(1): 65-9.

- 38.Coordenação Nacional de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. Prevalência de tabagismo no Brasil: dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. 2004, Maio. Disponível em:
<http://www.saude.rs.gov.br/wsa/binary/down_sem/PRDownloadServlet?arquivo=Prevalencia_Tabagismo_Brasil_Inquerito_Domiciliar.pdf>.
- 39.World Health Organization Consultation on Acupuncture. Guidelines on basic training and safety in acupuncture. Medicines Publications and Documentation. 1999. Disponível em:
<<http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip56e?>>.
- 40.De Oliveira JF, Li SM. Ensaio clínico N-de-1: uma nova perspectiva para pesquisa em Acupuntura?. Revista Brasileira de Acupuntura. 2ª Edição. Disponível em:
<<http://www.somasp.org.br/2edicaorevista.asp>>.
- 41.Faleiros Sousa FAE, da Silva JÁ. Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa. Rev Dor, 2004; 5 (4): 408-29.
- 42.Magnusson JE, Becker WJ. Migraine frequency and intensity: relationship with disability and psychological factors. Headache, 2003; 43: 1049-59.
- 43.Previsão com séries temporais para dados anuais. In: Levine DM, Berenson ML, Stephan D. Estatística: teoria e aplicações usando microsoft® excel (updated version). Rio de Janeiro: Ed LTC, 2000. p 629-78.
- 44.Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, for the CONSORT Group. Extending the CONSORT Statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2008; 148: 295-309.
- 45.Hotopf M. The pragmatic randomised controlled trial. Adv Psychiatr Treat, 2002; 8: 326-33.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, conforme Resolução aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina, da Universidade Federal de Santa Catarina, em 2005.

ANEXO

ANEXO 1

PARECER 069/2007 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC
TELEFONE (048) 3721-9206
PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº. 069/2007

I – Identificação:

Título do projeto: “Acupuntura no tratamento de enxaqueca”.
Área: Medicina

Pesquisador Responsável: Li Shih Min

Pesquisador Principal: Li Shih Min

Data da coleta dos dados: 06/2007 a 06/2008.
Instituição em que será realizado o estudo: HU

II – Objetivos:

Gerais: Avaliar o efeito da acupuntura na enxaqueca.

Específicos: Aplicar a metodologia de estudo N-de-1 em um ensaio com acupuntura; Avaliar o efeito da acupuntura na sintomatologia do paciente enxaquecoso; Avaliar a relação de tempo e acupuntura no surgimento de efeitos nos pacientes com enxaqueca; Avaliar o efeito da acupuntura na redução de gastos com medicamentos; Avaliar o efeito da acupuntura no grau de incapacidade grada pela enxaqueca; Avaliar a ocorrência de efeitos adversos decorrentes da acupuntura; Avaliar o efeito da acupuntura em pacientes enxaquecosos com alodínia e sem alodínia.

III – SUMÁRIO DO PROJETO: Trata-se de uma pesquisa de TCC em medicina. Serão acompanhados 30 pacientes com enxaqueca comprovada, sendo 15 de um grupo experimental e 15 de um grupo controle. Os pacientes do grupo controle receberão tratamento após o término do estudo. E no grupo experimental haverá sessões num período de 4 semanas e um período sem tratamento. A duração será de 28 semanas. Haverá acompanhamento das medidas controle da enxaqueca.

IV – COMENTÁRIO: A pesquisa proposta tem relevância científica e social. O tema faz parte da linha de atuação dos pesquisadores. Os documentos exigidos pela legislação foram anexados. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está longo e formal.

(X) pendência

Pendência: O termo de consentimento livre e esclarecido deve ser breve e informal.

Parecer:

Tendo em vista o exposto, somos de parecer favorável à pendência do referido projeto.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, em reunião deste Comitê na data de 07 de maio de 2007.

V – PARECER FINAL: Devido às pendências tenham sido sanadas informamos que o parecer dos relatores foi pela aprovação do projeto, em reunião deste Comitê na data de 26 de junho de 2007.

(X) APROVADO

Prof. Washington Portela de Souza
Coordenador do CEPSh-UFSC

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

MODELO DE QUESTIONÁRIO DE SELEÇÃO

DATA:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	/	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	/	2007
Número do telefone:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	-	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>		
INICIAIS DO PACIENTE:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>			NÚMERO DO PACIENTE:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

1. Idade: anos
2. Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
3. Qual é a sua situação de trabalho? (*Selecione apenas uma resposta.*)

<input type="checkbox"/> Trabalho remunerado	<input type="checkbox"/> Desempregado
<input type="checkbox"/> Trabalho voluntariado	<input type="checkbox"/> Incapacitado
<input type="checkbox"/> Do lar	<input type="checkbox"/> Estudante
<input type="checkbox"/> Aposentado	<input type="checkbox"/> Não respondeu / não sabe
4. Desde que idade você tem cefaléia? anos.
☐ Não respondeu / não sabe
5. Você já teve mais do que 5 crises de dor de cabeça na vida?
☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe
6. Por quantos dias no último ano (nos últimos 12 meses) você teve dores de cabeça? (*Se a dor durou mais do que um dia, contar cada dia*) (*Selecione apenas uma resposta.*)
☐ Não respondeu / não sabe

☐ < 1 dia por mês (menos de 12 dias por ano)
☐ de 1 a 14 dias por mês (12 a 179 dias por ano)
☐ 15 ou mais dias por mês (> ou = a 180 dias por ano), ou seja, mais dias com dor de cabeça do que sem.
7. Quanto tempo dura, em média, cada crise de dor de cabeça, quando você NÃO toma remédios (ou quando eles não funcionam)? (*Selecione apenas uma resposta.*)

<input type="checkbox"/> menos que 30 minutos respondeu / não sabe	<input type="checkbox"/> de 30 minutos a 4 horas	<input type="checkbox"/> > 4 horas a 3 dias	<input type="checkbox"/> > que 3 dias.	<input type="checkbox"/> Não
---	--	---	--	------------------------------
8. Qual é a localização da sua dor de cabeça? (*Selecione apenas uma resposta.*)
☐ somente de um dos lados da cabeça ☐ alterna entre um ou outro lado da cabeça
☐ alterna entre só de um lado e dos dois lados da cabeça
☐ somente dos dois lados da cabeça ao mesmo tempo
☐ Não respondeu / não sabe

9. Qual é o tipo da sua dor de cabeça? (*Selecione apenas uma resposta.*)

- ☐ latejante ou pulsátil ☐ em pressão, peso ou aperto ☐ em fisgada ou pontada
☐ Não respondeu / não sabe

10. Qual é a intensidade da sua dor de cabeça? (*Selecione apenas uma resposta.*)

- ☐ LEVE (não atrapalha as atividades diárias, como o trabalho, o estudo ou o lazer)
☐ MODERADA (atrapalha mas não impede as atividades diárias, como o trabalho, o estudo ou o lazer)
☐ INTENSA (impede a realização das atividades diárias, como o trabalho, o estudo ou o lazer)
☐ Não respondeu / não sabe

11. Você deixa de realizar atividades físicas rotineiras (caminhar ou subir escada) ou a dor de cabeça piora com estas atividades?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

12. A sua dor de cabeça vem acompanhada, mesmo que ocasionalmente, de náuseas (enjôo, ânsia de vômitos ou vontade de vomitar)?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

13. A sua dor de cabeça vem acompanhada, mesmo que ocasionalmente, de vômitos?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

14. Quando você está com dor de cabeça, a **luz** incomoda ou piora a sua dor, mesmo que ocasionalmente?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

15. Quando você está com dor de cabeça, o **barulho** incomoda ou piora a sua dor, mesmo que ocasionalmente?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

16. Quando você está com dor de cabeça, pode pentear o cabelo ou tocar o couro cabeludo?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

17. Você toma medicamentos para tratar as CRISES de sua dor de cabeça, quando ela está presente?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

18. Se a resposta for sim, quais?

19. Você toma algum medicamento diariamente ou faz algum tratamento para evitar que as dores de cabeça apareçam?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não respondeu / não sabe

20. Se a resposta for sim, quais?

21. Quantas vezes por mês você teve as crises de enxaqueca neste último ano?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ Mais de 6

22. Você se tratou com acupuntura neste último ano?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

23. Você tem algum outro quadro doloroso presente há 3 meses ou mais?

- ☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

24. Você tem o hábito de beber bebida alcoólica?

- ☐ Sim ☐ Não

Se sim, responda as questões 25 a 28. Se a resposta for não, vá direto para a pergunta 29.

25. Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?

- ☐ Sim ☐ Não

26. As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?

- ☐ Sim ☐ Não

27. O(a) senhor(a) se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas?
☐ Sim ☐ Não

28. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?
☐ Sim ☐ Não

29. Você tem hábito de fumar? Se sim quanto cigarros por dia?
☐ Sim, quantos? _____ ☐ Não

30. Você faz uso de alguma outra droga?
☐ Sim ☐ Não

31. Você está ou pretende ficar grávida até o próximo ano?
☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

32. Você tem alguma condição de saúde que cause tendência ao sangramento (afinar o sangue)?
☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sabe

Para uso do entrevistador:

Paciente tem diagnóstico de enxaqueca?
☐ Sim ☐ Não

Paciente encontra-se dentro dos critérios de inclusão para o estudo?
☐ Sim ☐ Não

Paciente apresenta algum critério de exclusão para o estudo?
☐ Sim ☐ Não

Paciente foi selecionado(a) para o estudo?
☐ Sim ☐ Não

APÊNDICE 2

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Identificação do Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: **Acupuntura no tratamento de enxaqueca**

Área de Conhecimento: Saúde

Curso: Medicina

Instituição: Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina

Nome dos Pesquisadores: Prof. Dr. Li Shih Min e acadêmico João Filipe de Oliveira

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima identificado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir, a qualquer momento, não causará nenhum prejuízo a você.

Identificação do Sujeito da Pesquisa

Nome:

Data de Nascimento:

Estado Civil:

CPF:

Endereço:

Telefone:

Nacionalidade:

Profissão:

RG:

E-mail:

Identificação do Pesquisador

Nome: Li Shih Min

Profissão: Médico

Endereço: Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina

Telefone: 48 37219149 ou 48 840404013

Nº do Registro no Conselho: 4804

E-mail: li@hu.ufsc.br ou liconata@gmail.com

Eu, o paciente, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do projeto e pesquisa acima identificado. Discuti com o pesquisador sobre minha decisão em participar e estou ciente que:

1. Atualmente, um dos principais meios de tratamento na prevenção de crises de enxaqueca é o uso de medicamentos diversos, mas estudos internacionais têm mostrado bons resultados no tratamento da enxaqueca com a acupuntura, que pode ser usada

sozinha ou associada a um tratamento medicamentoso. Por isso, foi desenvolvida esta pesquisa para estudar o efeito da acupuntura na enxaqueca nos pacientes que já consultam no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário;

2. Para a realização da pesquisa serão formados dois grandes grupos, no primeiro grupo os pacientes ficarão aguardando o seu tratamento de acupuntura até o final da pesquisa (o período estimado em 6 meses), quando então receberão tratamento com acupuntura. No segundo grande grupo, os pacientes passarão por três períodos de tratamento com acupuntura e três períodos sem tratamento, até o final da pesquisa (total de 6 meses). Ao terminar a pesquisa, todos os pacientes serão acompanhados por mais 4 semanas, para identificação de eventuais danos, efeitos colaterais e reações adversas e possibilitar a assistência e tratamento se necessário. A definição de qual paciente ficará em qual grupo será feita por sorteio;
3. O paciente precisará preencher um questionário pessoal durante todos os dias da pesquisa, além de que de quinze em quinze dias o pesquisador entrará em contato por telefone para saber como o paciente está, se está preenchendo corretamente o questionário e tentar esclarecer alguma dúvida que o paciente apresente;
4. Os benefícios esperados principalmente são redução na duração das crises, no número de crises por mês, na intensidade da dor de cabeça, no uso de medicação para alívio da dor de cabeça e no número de dias perdidos de trabalho/aula.
5. O(s) desconforto(s) e o(s) risco(s) esperado(s) são pequenos, a maioria deles relacionados ao local de inserção de agulha, como reação alérgica a metal, mancha roxa, leve dor após retirada da agulha, excepcionalmente, infecção de pele;
6. A minha participação neste projeto tem como objetivo fornecer dados do meu quadro clínico (estado de saúde) nos dias em que eu estiver ou não estiver com enxaqueca, estando no período de tratamento com acupuntura ou não, para que o pesquisador possa agrupá-los e interpretá-los para avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com enxaqueca;
7. Para participar, tenho que ir até o Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, onde receberei o tratamento com acupuntura e acompanhamento pelo pesquisador. Deixa-se claro que tenho direito a assistência e tratamento de eventuais danos, efeitos colaterais e reações adversas decorrentes de minha participação na presente pesquisa;
8. Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
9. Se eu desistir do estudo não terei nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Ainda assim, serei acompanhado por 4 semanas para identificação de eventuais danos, efeitos colaterais e reações adversas e possibilitar a assistência e tratamento se necessário;
10. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo (segredo), mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
11. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado), sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo;
12. Tenho a garantia de tomar conhecimento, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial(is) e final(is) desta pesquisa;
13. A minha participação não será recompensada financeiramente.

Declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimento quanto às dúvidas por mim apresentadas e, por estar de acordo, assino o presente documento em duas vias de igual teor (conteúdo) e forma, ficando uma em minha posse.

_____/_____/_____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

_____/_____/_____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____/_____/_____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

APÊNDICE 3

MODELO DE QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Dia do estudo	Data	Teve enxaqueca?	Qual intensidade?	Chegou a tomar remédio?	Qual remédio e quantas vezes no dia?	Perdeu o dia de trabalho ou estudo por causa da enxaqueca?	Tem alguma queixa por causa da acupuntura?
Respostas	dd/mm/aa	Sim / Não	Fraco, moderado ou forte	Sim / Não		Manhã, Tarde ou o dia todo	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							

APÊNDICE 4

MODELO DE FICHA DE ACOMPANHAMENTO TELEFÔNICO

PACIENTE Nº()

SEMANAS	OBSERVAÇÕES	SEMANAS	OBSERVAÇÕES
Sem (LB) 1/2		Sem ()	
Sem (LB) 1		Sem () 1/2	
Sem () 1/2		Sem ()	
Sem ()		Sem () 1/2	
Sem () 1/2		Sem ()	
Sem ()		Sem () 1/2	
Sem () 1/2		Sem ()	

APÊNDICE 5

MODELO DA TABELA DE DADOS DO PACIENTE

[illegible]